

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AO :	Angio-œdème
APP :	Aminopeptidase P
Anti-H1 :	Antagoniste du récepteur à l'histamine de type 1
ARAII :	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
CES :	Certificat d'études spécialisées
C1-inh :	C1 inhibiteur
CPN :	Carboxypeptidase N
DPPIV :	Dipeptidyl peptidase IV
DCI :	Dénomination commune internationale
DES :	Diplôme d'études spécialisées
EVA :	Echelle visuelle analogique
HALD:	Hôpital Aristide Le Dantec
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IHS:	Institut d'hygiène sociale
IgE :	Immunoglobuline E
MAI :	Maladie auto-immune
MUGUS :	Dysglobulinémie monoclonale de nature indéterminée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des angio-oedèmes	7
Tableau II : Exemples d'anti-histaminiques utilisés, leurs posologies et prix.....	13
Tableau III : Options thérapeutiques de l'angio-œdème bradykinique	27
Tableau IV : Allergènes respiratoires testés chez nos patients	34
Tableau V: Budget de notre étude	35
Tableau VI : Répartition de la fréquence des malades sur les lieux de recrutement....	36
Tableau VII : Répartition des patients selon leur lieu de résidence.....	37
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de leurs professions	39
Tableau IX : Répartition des malades selon les motifs de consultation.....	41
Tableau X : Répartition des patients selon le délai de consultation	42
Tableau XI : Répartition des patients selon le traitement antérieurement utilisé	43
Tableau XII : Répartition des patients selon le facteur déclenchant suspecté	44
Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes fonctionnels	45
Tableau XIV : Effectif de cas pour chaque localisation.....	47
Tableau XV: Effectif de cas pour chaque localisation multiple.....	49
Tableau XVI: Répartition des tests positifs en fonction des pneumallergènes.....	50
Tableau XVII : Aliments et médicaments testés et leurs résultats.....	51
Tableau XVIII: Répartition des malades selon le type d'angio-oedème	52

Tableau XIX: Répartition des patients selon le mode évolutif et le traitement prescrit	55
.....
Tableau XX : Relation entre le délai de consultation et le sexe.....	56
Tableau XXI : Relation entre facteurs déclenchant et sexe.....	57
Tableau XXII : Relation entre urticaire et type d'angio-œdème.....	58
Tableau XXIII : Relation entre l'évolution à 1 mois et le type d'angio-œdème	58
Tableau XXIV : Relation entre délai de consultation et "premier épisode"	59
Tableau XXV : Comparaison de fréquences de quelques localisations	66

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les deux grandes voies d'activation mastocytaire et leurs conséquences	8
Figure 2 : Action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique	10
Figure 3 : Physiopathologie de l'angio-œdème bradykinique	17
Figure 4: Classification des différents types d'angio-œdèmes bradykiniques.....	21
Figure 5: Démarche d'exploration biologique de l'angio-œdème bradykinique.....	24
Figure 6 : Traitement de l'angio-œdème bradykinique chez l'enfant.....	29
Figure 7: Répartition des patients selon les tranches d'âge	37
Figure 8: Répartition des patients selon le niveau d'étude.....	38
Figure 9 : Angio-œdème associé à une urticaire	46
Figure 10: Angio-œdème associé à une urticaire.....	46
Figure 11: Angio-œdème de la lèvre supérieure	48
Figure 12 : Angio-œdème de la verge.....	48
Figure 13a : Angio-œdème de la langue suite à la prise d'ARAI.....	54
Figure 13b : Régression spontanée de l'angio-oedème après arrêt d'ARAI	54
Figure 14a : Angio-œdème des lèvres suite à la prise de paracétamol	54
Figure 14b : Régression de l'angio-œdème après traitement par anti-H1	54
Figure 15a et 15b : Angio-œdème de la face sans facteur déclenchant identifié	54
Figure 15c : Régression après traitement anti-histaminique et corticoïde	54

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE	4
I. EPIDEMIOLOGIE :	5
II. CLASSIFICATION DES ANGIO-ŒDEMES :	5
III. LES ANGIO-ŒDEMES HISTAMINIQUES	7
III.1. Historique	7
III.2. Physiopathologie	8
III.3. Divers types d'angio-œdèmes histaminiques	9
III.3.1. Angio-œdème allergique	9
III.3.2. Angio-œdème pseudo-allergique.....	9
III.3.3. Angio-œdème auto-immun.....	10
III.3.4. Angio-œdème idiopathique :	10
III.4. Examens complémentaires	11
III.5. Traitement curatif	11
III.5.1. But	11
III.5.2. Moyens	12
III.5.2.1. Règles hygiéno-diététiques	12
III.5.2.2. Anti-histaminiques	12
III.5.2.3. Autres classes thérapeutiques.....	13
III.5.3. Indications	14
III.5.3.1. Traitement de l'angio-œdème histaminique non allergique	14
III.5.3.2. Traitement de l'angio-œdème histaminique allergique	15
IV. LES ANGIO-ŒDEMES BRADYKINIQUES.....	16
IV.1. Historique	16
IV.2. Physiopathologie	16
IV.3. Divers types d'angio-œdèmes bradykiniques.....	17
IV.3.1. L'angio-œdème héréditaire de type I et II	18
IV.3.2. L'angio-œdème héréditaire de type III	18
IV.3.3. L'angio-œdème acquis	19
IV.3.4. L'angio-œdème médicamenteux	20

IV.4. Examens complémentaires	21
IV.4.1. Exploration du C1-inhibiteur	21
IV.4.1.1. Activité fonctionnelle et dosage pondéral de C1-inhibiteur	21
IV.4.1.2. Recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur	21
IV.4.1.3. Immunoblot de C1-inhibiteur	22
IV.4.2. Exploration de la kininoformation	22
IV.4.2.1. Activité kininogénase spontanée	22
IV.4.2.2. Capacité d'activation des pro-enzymes kininoformatrices	22
IV.4.2.3. Immunoblot du kininogène	22
IV.4.3. Exploration du catabolisme des kinines	23
IV.4.3.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine I	23
IV.4.3.2. Aminopeptidase P	23
IV.4.3.3. Carboxypeptidase N	23
IV.4.3.4. Dipeptidyl peptidase IV	23
IV.5. Traitement curatif	25
IV.5.1. But	25
IV.5.2. Moyens	25
IV.5.2.1. Concentrés en inhibiteurs de la C1 estérase	25
IV.5.2.2. Icatibant	26
IV.5.2.3. Acide tranexamique	26
IV.5.2.4. Danazol	26
IV.5.2.5. Ecallantide	27
IV.5.2.6. Autres traitements non spécifiques	28
IV.5.3. Indications	28
IV.5.3.1. Traitement des crises	28
IV.5.3.2. Traitement de fond	29
IV.5.4. Situations particulières	29
IV.5.4.1. En cas d'enfant (voir figure 6)	29
IV.5.4.2. En cas de grossesse	30
IV.6. Traitement préventif	30
DEUXIEME PARTIE	31
I. METHODOLOGIE	32
II. RESULTATS	36

II.1. Etude descriptive	36
II.1.1. Aspects épidémiologiques	36
II.1.1.1. Lieu de recrutement et fréquence	36
II.1.1.2. Répartition géographique des patients	36
II.1.1.3. Répartition des patients selon le sexe	37
II.1.1.4. Répartition des patients selon l'âge	37
II.1.1.5. Répartition des patients selon le statut matrimonial	38
II.1.1.6. Répartition des patients selon le niveau d'étude	38
II.1.1.7. Répartition selon la profession	38
II.1.2. Répartition selon les antécédents, le terrain et le mode de vie	40
II.1.2.1. Comorbidités	40
II.1.2.2. Habitudes et modes de vie	40
II.1.2.3. Antécédents personnels	40
II.1.2.4. Antécédents familiaux	41
II.1.3. Aspects cliniques	41
II.1.3.1. Motif de consultation	41
II.1.3.2. Itinéraire thérapeutique	41
II.1.3.3. Facteur déclenchant	43
II.1.3.4. Manifestations cliniques	44
II.1.3.4.1. Signes fonctionnels	44
II.1.3.4.2. Signes physiques	45
II.1.3.4.3. Localisation de l'angio-oedème	47
II.1.4. Aspects étiologiques	49
II.1.4.1. Examens complémentaires	49
II.1.4.2. Etiologies	52
II.1.5. Aspects thérapeutiques	53
II.1.6. Aspects évolutifs	55
II.2. Etude analytique	56
II.2.1. Relation entre délai de consultation et sexe	56
II.2.2. Relation entre les facteurs déclenchant et le sexe	56
II.2.3. Relation entre type d'angio-oedème et urticaire	58
II.2.4. Relation entre type d'angio-oedème et l'évolution à un mois	58
II.2.5. Relation entre délai de consultation et "premier épisode"	59

DISCUSSION	60
CONCLUSION ET	70
RECOMMANDATIONS	70
REFERENCES	74
Annexes	82

INTRODUCTION

L'AO est un syndrome clinique se caractérisant par un gonflement localisé et soudain des tissus sous-cutanés (œdème hypodermique) et/ou sous-muqueux [1,2]. Cet œdème déformant et circonscrit est de même coloration que la peau. Il s'installe en quelques minutes ou en quelques heures. Il est transitoire, disparaît sans séquelles et récidivant. Il est non prurigineux mais peut être douloureux [3,4,5]. L'AO intéresse diverses spécialités médicales telles que la dermatologie, la cardiologie, la gynécologie, la néphrologie et la diabétologie et demeure méconnu par la plupart des praticiens. La connaissance des AO et de leur traitement est déterminante pour la prise en charge d'une crise [4]. En effet, seulement 25% des patients ayant une crise sévère d'AO reçoivent un traitement adapté en urgence [4]. De ce fait, le pronostic vital du patient peut être mis en jeu particulièrement en cas de localisation laryngée.

Différents mécanismes pathogéniques et différentes étiologies peuvent être à l'origine d'un AO [6]. Il convient de faire la distinction entre les AO acquis et les AO héréditaires. Récemment, une classification strictement basée sur les médiateurs impliqués a été proposée [1]. Elle distingue principalement deux grands groupes : AO histaminiques par dégranulation mastocytaire et AO bradykiniques. Elle est pertinente car elle permet d'orienter le traitement. En effet, ces deux groupes s'opposent sur les plans physiopathologique et thérapeutique. L'AO est histaminique dans la majorité des cas [2] et répond au traitement par les anti-histaminiques et les corticostéroïdes, ce qui n'est pas le cas pour l'AO bradykinique.

L'AO a été peu étudié en Afrique subsaharienne [7]. A Dakar, une étude a été faite en 2012 portant sur les œdèmes angio-neurotiques héréditaires dans le cadre d'un mémoire pour obtenir le DES en pneumologie [8]. Une autre étude a été faite sur les urticaires chroniques en 2004 dans le cadre d'un mémoire pour obtenir le CES en dermatologie-vénérérologie [9].

De ce fait, nous avons envisagé d'effectuer cette étude dont le but était d'améliorer la prise en charge des AO chez des patients consultant en milieu hospitalier Dakarois et dont les objectifs spécifiques étaient :

- déterminer les caractéristiques épidémio-cliniques de l'AO ;
- déterminer les facteurs étiologiques de l'AO ;
- décrire les modalités de prise en charge en milieu hospitalier.

PREMIERE PARTIE

I. EPIDEMIOLOGIE :

L'AO est un syndrome clinique rare avec une incidence dans la population générale estimée à 0,05% d'après une étude française [2]. En Afrique subsaharienne, nous n'avons pas trouvé de chiffre précisant l'incidence de cette pathologie. Par conséquent, elle est rarement rencontrée en pratique clinique et reste méconnue par les médecins. Mais l'incidence des AO est en augmentation constante depuis 10 ans, responsables de 15 000 à 30 000 consultations par an dans les services d'urgence américains dont 30% seraient secondaires à la prise des IEC [4].

II. CLASSIFICATION DES ANGIO-ŒDEMES :

On distingue principalement deux groupes d'AO [1] selon le médiateur responsable de l'œdème :

- Les AO « histaminiques » (par dégranulation mastocytaire): ils sont souvent associés à de l'urticaire et sont en général dûs à une libération d'histamine. Ils correspondent à une urticaire profonde [2].
- Les AO bradykiniques : il n'y a pas présence d'urticaire en général et ils sont dûs à une libération de bradykinine.

Il existe d'autres AO sans rapport avec les médiateurs mastocytaires ni avec la bradykinine. On distingue :

- AO physiques [6] : provoqués par des stimuli physiques tels que changement de température ou de pression. Les mécanismes mis en jeu dans ces AO ne sont pas encore connus. Le diagnostic est confirmé grâce à un test de provocation. Ce test consiste à exposer l'organisme au facteur incriminé. Il est réalisé en milieu hospitalier. Le traitement consiste à l'éviction du facteur déclenchant. Un traitement anti-histaminique peut être efficace en cas d'AO physique provoqué par le froid.
- Le syndrome de Gleich [6] : il s'agit d'une pathologie rare puisque moins de cinquantaine de cas est rapportée dans la littérature. Cette affection associe un angio-œdème à une hyper-éosinophilie. La pathogénie est

inconnue. L'hypothèse la plus probable est fondée sur l'activation des éosinophiles qui libèrent des médiateurs vasodilatateurs. Le syndrome de Gleich s'accompagne souvent de fièvre, de plaques d'urticaires, d'arthralgies, d'une prise de poids et d'une élévation des immunoglobulines M. La rémission est complète entre les crises d'AO. Une biopsie de la peau peut être réalisée afin de retrouver des infiltrats éosinophiliques. Cet AO est très sensible aux corticoïdes et permet de confirmer le diagnostic.

- La vascularite urticarienne hypocomplémentémique de Mac Duffie ou syndrome de Mac Duffie [6] : Il s'agit d'une forme rare d'AO par acquisition d'anticorps anti-C1q. Il est fréquemment associé à de l'urticaire, des arthralgies voire de l'arthrite. Il peut y avoir également une atteinte rénale, pulmonaire ou oculaire. Il est fréquemment diagnostiqué dans un contexte de lupus. Le diagnostic repose sur un abaissement du taux de C1q, par la présence d'anticorps anti-C1q, souvent associé à une consommation excessive de la voie classique du complément (diminution du taux de C4) et à une baisse du taux de C1-inh. Une biopsie de la peau peut être réalisée afin de retrouver une vascularite leucocytoclasique (lésions inflammatoires des parois artérielles liées à la présence d'infiltrats inflammatoires constitués de polynucléaires neutrophiles leucocytoclasiques). Cette maladie répond très bien aux corticoïdes.

Tableau I : Classification des angio-oedèmes [1]

I. Angio-oedèmes histaminiques par dégranulation mastocytaire «avec papules»; angio-oedèmes acquis)
Allergiques (IgE-dépendants; piqûres d'insectes, aliments, médicaments)
Pseudo-allergiques (par ex. en cas de syndrome d'intolérance à l'Aspirine®, histaminolibération non spécifique)
Angio-oedèmes auto-immuns
Angio-oedèmes idiopathiques
II. Angio-oedèmes bradykininiques («sans papules»)
Angio-oedèmes héréditaires (AOH) <ul style="list-style-type: none">– Type I Réduction de la concentration plasmatique (et de l'activité) du C1-INH– Type II Réduction de l'activité du C1-INH (molécule altérée)– Type III a) avec défaut du facteur XII b) sans défaut du facteur XII
Angio-oedèmes acquis (AOA) par déficit en C1-INH <ul style="list-style-type: none">– Type 1 Utilisation excessive en raison de maladies lymphoprolifératives ou d'autres maladies systémiques– Type 2 Auto-anticorps dirigés contre le C1-INH
Angio-oedèmes induits par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), provoqués par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA II
III. Autres angio-oedèmes (sans médiateurs mastocytaires et non bradykininiques)

III. LES ANGIO-OEDEMES HISTAMINIQUES

Ils sont les plus fréquents et les plus connus.

III.1. Historique

Heinrich Irenaeus Quincke (1842-1922), médecin interniste et chirurgien allemand, a décrit en 1882 « un œdème aigu circonscrit de la peau », caractérisé par des gonflements localisés de la peau et du tissu sous-cutané de survenue brutale et de disparition rapide. Quincke avait déjà remarqué la coexistence fréquente d'une urticaire et il avait considéré le tableau clinique dans son ensemble comme une « angio-neurose » de la peau et des muqueuses [1].

III.2. Physiopathologie

L'AO histaminique est lié à une « fragilité » mastocytaire. La cellule clé est donc le mastocyte. Son activation a pour conséquence un relargage brutal d'histamine, puis de leucotriènes, de prostaglandines, et enfin de cytokines et de chimiokines responsable d'une activation excessive des vaisseaux entraînant une vasodilatation et un œdème cliniquement visible. Le plus souvent les mastocytes sont activés par différents facteurs non immunologiques, alimentaires, médicamenteux, psychologiques, physiques, environnementaux et beaucoup plus rarement par des allergènes induisant la synthèse d'IgE spécifiques se fixant à leur surface (réaction d'hypersensibilité IgE médiée)[9] (voir figure 1). L'AO histaminique, récidivant non allergique, est lié à la dégranulation non régulée de mastocytes fragiles, mais également probablement de polynucléaires basophiles ; il partage la même physiopathologie que l'urticaire chronique [9].

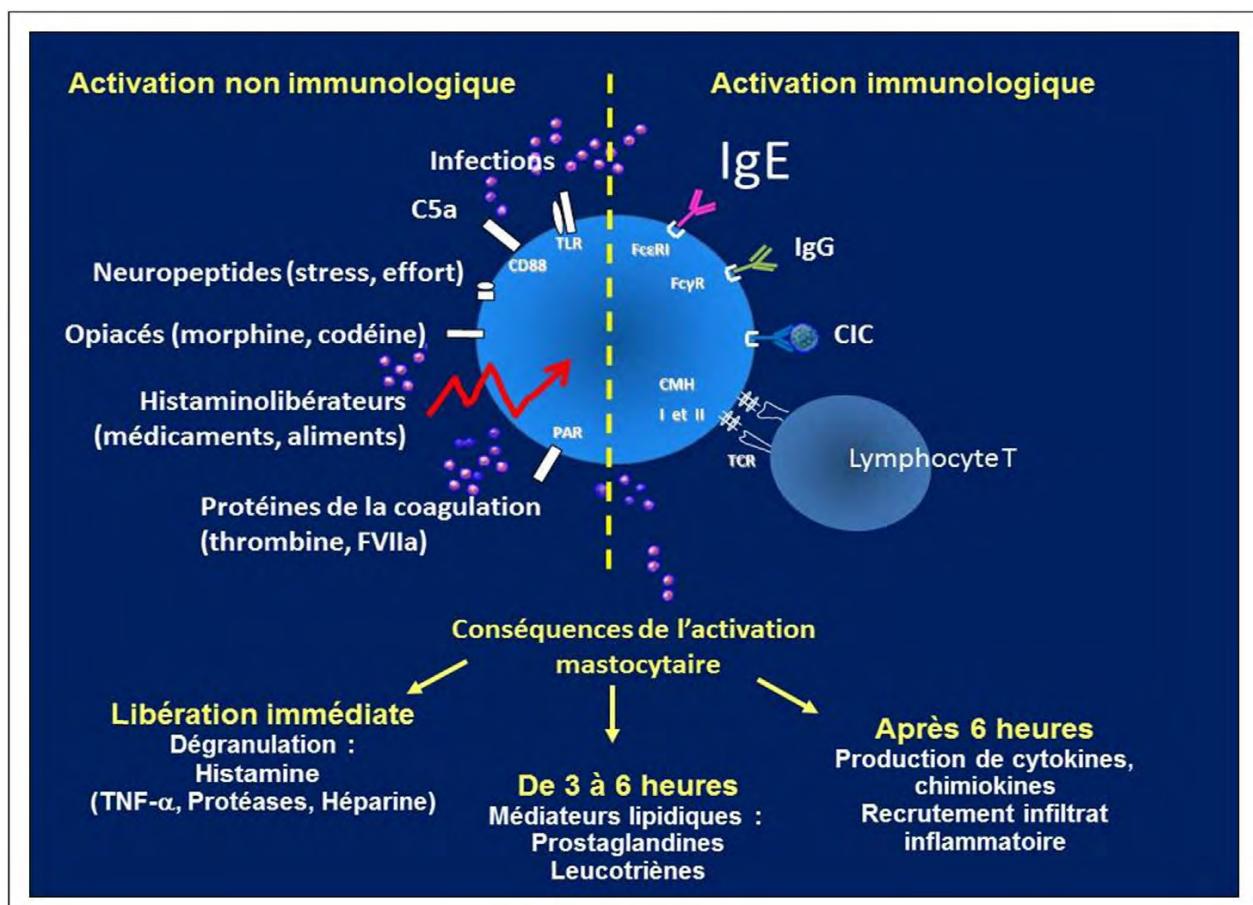


Figure 1: Les deux grandes voies d'activation mastocytaire et leurs conséquences [2]

III.3. Divers types d'angio-œdèmes histaminiques

III.3.1. Angio-œdème allergique

Il est très souvent accompagné d'une urticaire et parfois d'autres symptômes de l'anaphylaxie tels qu'un asthme ou un état de choc. Cet AO apparaît assez rapidement après contact avec l'agent allergisant (en une à deux heures). L'anamnèse est alors cruciale lors de la recherche de la cause [9]. Les allergies alimentaires représentent probablement 20% des urticaires ou AO aigus ; par contre, les urticaires et les AO chroniques sont rarement d'origine alimentaire [9]. On trouve souvent une atopie sous-jacente qui se manifeste sous différentes formes : eczéma atopique, rhinite allergique, urticaire, asthme allergique.

III.3.2. Angio-œdème pseudo-allergique

Dans la pratique quotidienne, les AO déclenchés par l'acide acétyl-salicylique et les AINS sont relativement fréquents [1]. Cet AO est lié aux propriétés pharmacologiques de ces médicaments qui induisent une inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette inhibition a pour conséquence une diminution de la formation de prostaglandines parmi lesquelles la prostaglandine E2 qui régule négativement la libération d'histamine par les mastocytes ; d'où une levée de cet effet régulateur. Il va y avoir une libération accrue de leucotriènes pro-inflammatoires à partir de l'acide arachidonique issu des phospholipides des membranes cellulaires.

Certains médicaments (comme les opiacés) et aliments peuvent provoquer des AO en activant les mastocytes de façon non spécifique, c'est-à-dire sans médiation par les IgE [6, 17].

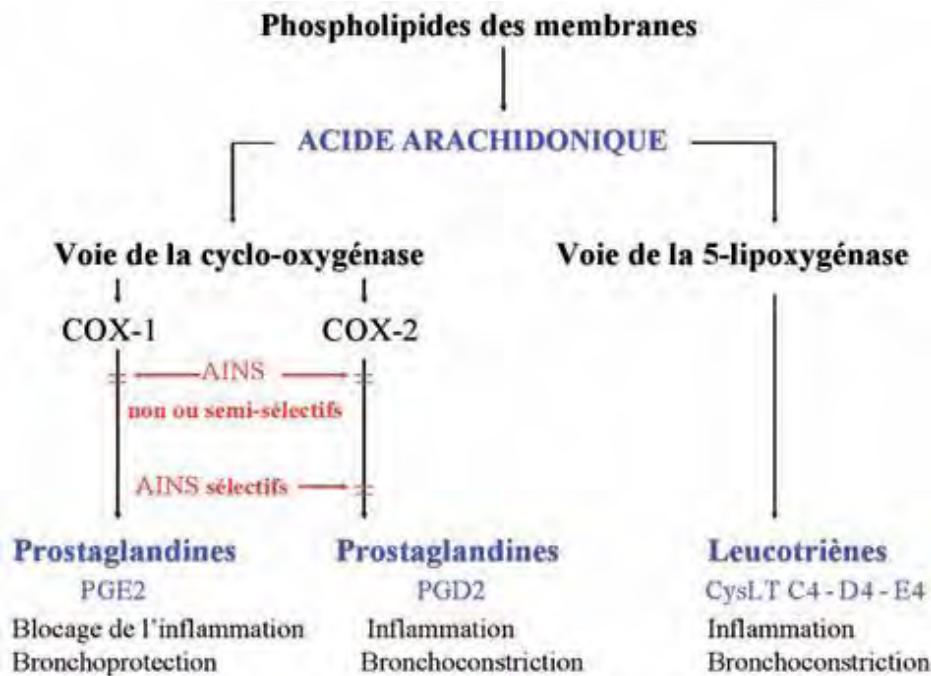


Figure 2 : Action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique [1]

III.3.3. Angio-œdème auto-immun

Lors de l'AO auto-immun, il y a présence de complexes immuns dans l'organisme qui vont être à l'origine d'une dégranulation mastocytaire suite à une activation immunologique. Tel est le cas lors des MAI (lupus), des entéropathies inflammatoires, des réactions transfusionnelles, des infections bactériennes et virales (hépatite A, B) [6].

III.3.4. Angio-œdème idiopathique :

Appelé encore AO histaminique récurrent. C'est une urticaire chronique qui est définie par la survenue de plusieurs crises hebdomadaires d'urticaire superficielle et/ou d'AO chez un malade pendant au moins 6 semaines [2]. Le mode classique de présentation est un AO survenant brutalement en fin de journée ou en milieu de nuit, pouvant alors réveiller le malade. Parfois, l'AO est simplement présent au réveil, le matin [2]. Cette chronologie de survenue écarte à elle seule l'hypothèse allergique : d'abord l'absence de contact avec un allergène dans un délai compatible avec l'allergie, ensuite le caractère irrégulier des poussées malgré un environnement toujours identique la nuit. L'AO

histaminique récurrent est une MAI dans près de la moitié des cas [2]. Il ne menace jamais le pronostic vital, probablement parce que la stimulation des mastocytes est alors asynchrone (contrairement à la synchronisation de l'activation mastocytaire dans l'anaphylaxie) [2].

III.4. Examens complémentaires

En cas de suspicion d'allergie immédiate, le bilan allergologique, orienté par l'interrogatoire, repose sur la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate, à savoir des prick-tests cutanés et intradermo-réactions (ces derniers uniquement pour les médicaments et les venins d'hyménoptères) et le dosage d'IgE spécifiques (dirigés contre l'allergène ou ses protéines recombinantes). Concernant l'allergie alimentaire, les prick-tests avec les aliments natifs sont généralement à préférer aux tests avec des allergènes commerciaux (surtout pour les fruits) du fait de leur meilleure sensibilité [10]. Plusieurs marqueurs de la dégranulation mastocytaire, intervenant lors des AO histaminiques, existent actuellement [3] mais ne sont pas de pratique courante. Le diagnostic de réaction anaphylactique peut être confirmé par une élévation de la tryptase, à condition que ce dosage soit effectué dans les six heures suivant la réaction, mais n'est aucun cas exclu si celle-ci est normale [6].

Pour l'AO aigu non allergique, aucun bilan n'est indiqué [3].

Sachant que l'interrogatoire et la clinique permettent généralement de poser le diagnostic d'urticaire chronique, il est inutile de faire un bilan étiologique [3].

III.5. Traitement curatif

III.5.1. But

Le but est de traiter la crise, raccourcir sa durée, éviter la survenue de nouvelles poussées et préserver le pronostic vital.

III.5.2. Moyens

III.5.2.1. Règles hygiéno-diététiques

L'éviction de l'agent responsable, s'il est identifié ou suspecté, est recommandée (exemple : allergène, médicament). Elle est parfois compliquée. Pour l'allergie alimentaire, elle consiste en une connaissance fine des ingrédients composant les plats.

III.5.2.2. Anti-histaminiques

On utilise de préférence les anti-H1 de seconde génération, aussi efficaces et mieux tolérés [11,12]. La durée de traitement de l'urticaire aigue avec AO n'est pas consensuelle, variant entre 3 et 8 jours selon les auteurs [13]. En effet, lors du traitement de l'AO histaminique, on a recours en premier lieu à l'un de ces anti-histaminiques aux doses standards approuvées par la FDA (Food and Drug Administration). Cependant, aucun de ces médicaments n'a été étudié dans des essais contrôlés pour le traitement de l'AO histaminique isolé [12]. Le choix de la molécule est essentiellement basé sur ses effets secondaires, le coût et la préférence du patient [12]. L'utilisation des Anti-H1 de première génération est aussi efficace pour le traitement de l'urticaire chronique et les AO histaminiques. Seulement, il faut être prudent de leurs effets anti-cholinergique et sédatif [11,12].

Tableau II : Exemples d'anti-histaminiques utilisés, leurs posologies et prix

DCI	Nom commercial	Posologie adulte	Posologie enfant	Prix (Euro)
Anti-histaminiques de première génération				
<i>Méquitazine</i>	Primalan® 10 mg	2 cp/j	0,25 mg/kg/j sirop	7,55 (14cp)
<i>Prométhazine</i>	Phénergan®	2 à 6 cp/j	0,25 mg/kg/j sirop	0,96 (20cp)
<i>Hydroxyzine</i>	Atarax® 25 mg	50 à 100 mg/j	1 mg/kg/j	3,91 (30cp)
Anti-histaminiques de deuxième génération				
<i>Cétirizine</i>	Genset®	10 à 40 mg/j	2-6 ans : 10 mg/j > 6 ans : 20 mg/j	2,88 (30cp)
<i>Lévocabétirizine</i>	Xyzall®			
<i>Desloratadine</i>	Aérius®	5 mg/j	1 à 5 ans : 2,5 ml 6 à 11 ans : 5 ml (5ml=2,5 mg)	8,38 (7cp)
	Deslor®			6,08 (15 cp)

III.5.2.3. Autres classes thérapeutiques

- Corticoïdes systémiques : Il n'existe actuellement aucun essai contrôlé randomisé sur l'efficacité des corticostéroïdes dans la prise en charge de l'urticaire ou l'AO histaminique. Pourtant, les corticoïdes systémiques (exemple : prednisone à 1mg/kg/jour pendant 10 jours au maximum) sont souvent utilisés devant les poussées sévères de l'urticaire chronique avec ou sans AO [12].
- Anti-leucotriènes : ils peuvent être associés aux anti-H1 lorsque ceux-ci n'arrivent pas à contrôler les symptômes. Donc leur prescription (10 mg/jour) est recommandée en 2^{ème} lieu lors du traitement de l'AO histaminique récidivant idiopathique [12,14]. Il est important de souligner qu'il n'existe pas d'étude clinique démontrant la place des anti-leucotriènes dans le traitement des AO histaminiques isolés [12].

- Adrénaline : Elle doit être administrée par voie intramusculaire si une réaction anaphylactique systémique est suspectée. C'est un puissant agent vasoconstricteur à travers son action α -adrénergique luttant contre l'hyperperméabilité vasculaire et son action β -adrénergique à l'origine de la bronchodilatation et l'inhibition de la libération des médiateurs de l'inflammation et de l'allergie. La dose administrée pour les adultes varie entre 0,3 et 0,5 mg (ampoule de 1ml = 1mg). Pour les enfants, elle est de 0,01 mg/kg. L'injection se fait chaque 20 minutes ou une fois tous les 4 heures jusqu'à restauration de l'état hémodynamique [12].
- Autres traitements : Plusieurs médicaments (comme ciclosporine, anticorps monoclonaux, autre anti-inflammatoires), ayant été utilisés dans le traitement de l'urticaire, peuvent être indiqués en cas d'AO histaminique. Ceux-ci ont beaucoup d'effets secondaires donc leur utilisation devrait être faite au cas par cas [12,13].

La prise en charge thérapeutique actuelle de l'AO histaminique s'appuie essentiellement sur les consensus élaborés pour le traitement de l'urticaire selon l'académie européenne de l'allergie et de l'immunologie clinique (EAACI), le réseau européen pour l'allergie et l'asthme (GA2LEN), le forum européen dermatologique (EDF) et l'organisation mondiale de l'allergie (WAO), puisqu'il y a un manque d'étude et de travaux abordant le traitement de l'AO histaminique en tant que entité clinique à part [11, 12].

III.5.3. Indications

III.5.3.1. Traitement de l'angio-œdème histaminique non allergique

- Aigu : On préconise les anti-H1 de deuxième génération pour une durée moyenne d'une semaine.

➤ Chronique : Le traitement repose sur les anti-H1 de deuxième génération à la posologie recommandée [2]. Selon certains experts, le traitement en continu est à privilégier au traitement fractionné [15]. La durée du traitement de l'angio-œdème chronique est de 4 à 8 semaines. En cas d'inefficacité, plusieurs études recommandent l'augmentation de la dose jusqu'à 4 fois la dose recommandée [16, 11, 12, 13]. En cas d'urticaire chronique résistant, on peut recourir à d'autres traitements comme les immunosupresseurs et les immunomodulateurs [11, 12, 16]. Les corticoïdes généraux sont considérés actuellement comme un facteur aggravant de l'urticaire chronique. Ils induisent en effet des poussées d'AO chez les malades ainsi qu'une résistance de l'urticaire aux anti-histaminiques [2, 34].

III.5.3.2. Traitement de l'angio-œdème histaminique allergique

Il repose sur les anti-H1 oraux de deuxième génération pendant 3 à 5 jours souvent associés aux corticoïdes oraux (prednisone à la dose de 1mg/kg/j) pendant 72 heures prévenant la phase retardée. Il faut cependant savoir que l'efficacité des corticoïdes à la phase aigue n'est absolument pas démontrée [35]. La présence de signes de gravité impose le recours à l'adrénaline en urgence.

III.6. Traitement préventif

Des mesures préventives s'imposent :

- La remise d'une carte allergique au patient indiquant le ou les allergènes contre-indiqués.
- Des mesures d'éviction de l'allergène indispensables mais parfois compliquées à mettre en place.
- Le patient doit disposer de deux trousse d'urgence avec stylo d'adrénaline auto-injectable.

IV. LES ANGIO-ŒDEMES BRADYKINIQUES

IV.1. Historique

1888 : Sir William Osler (médecin canadien) publie les premiers cas de décès dûs à des AO et constate le cas où plusieurs membres d'une même famille présentent des AO : il invente donc le terme d'« œdème angioneurotique héréditaire ».

1917 : Crowder montre que l'AO héréditaire est transmis sur un mode autosomique dominant.

1963 : Donalson et Evans montrent que l'AO héréditaire est lié à un déficit quantitatif ou qualitatif en C1-inhibiteur.

1972 : Premier cas publié d'AO acquis dans le cas d'un syndrome lymphoprolifératif.

1987 : Stoppa-Lyonnet montre que le gène codant pour le C1-inh est situé sur le chromosome 11.

1998 : Nussberger montre que la bradykinine est un médiateur clé dans le déclenchement des AO.

2000 : Premier cas décrit d'AO héréditaire de type III.

2006 : Identification de deux mutations faux-sens sur le gène codant pour le facteur Hageman (ou facteur XII) associé à l'AO héréditaire de type III [1,18,19].

Un centre national de référence des angio-œdèmes bradykiniques a été créé à Grenoble (France) afin d'améliorer la prise en charge.

IV.2. Physiopathologie

L'AO bradykinique est dû à un excès de libération de bradykinine qui peut être secondaire à une activation excessive de la voie des kinines (augmentation de l'activité kininogénase) ou une diminution de la dégradation des kinines (baisse de l'activité kininase). Les protéines de la phase contact de la coagulation sont responsables de l'activation de la voie des kinines (Figure 3) ; le facteur Hageman (ou facteur XII) est au centre de ce phénomène. Il est activé par tout

stress à la surface des cellules endothéliales vasculaires. Il va activer à son tour la plasmine et la voie kallicréine-kinines (dont la bradykinine). Les activités protéasiques du facteur Hageman, de la plasmine et de la kallicréine représentent l'activité kininogénase. La bradykinine est coupé et inactivée par quatre protéases : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'APP, la CPN et la DPPIV. L'activité de ces quatre enzymes est appelé activité kininase. La protéine C1-inh contrôle l'activité kininogénase car c'est l'inhibiteur principal du facteur Hageman et de la kallicréine. En cas de déficit de C1-inh, le facteur Hageman peut être activé de manière incontrôlée et entraîner la synthèse excessive de bradykinine [18].

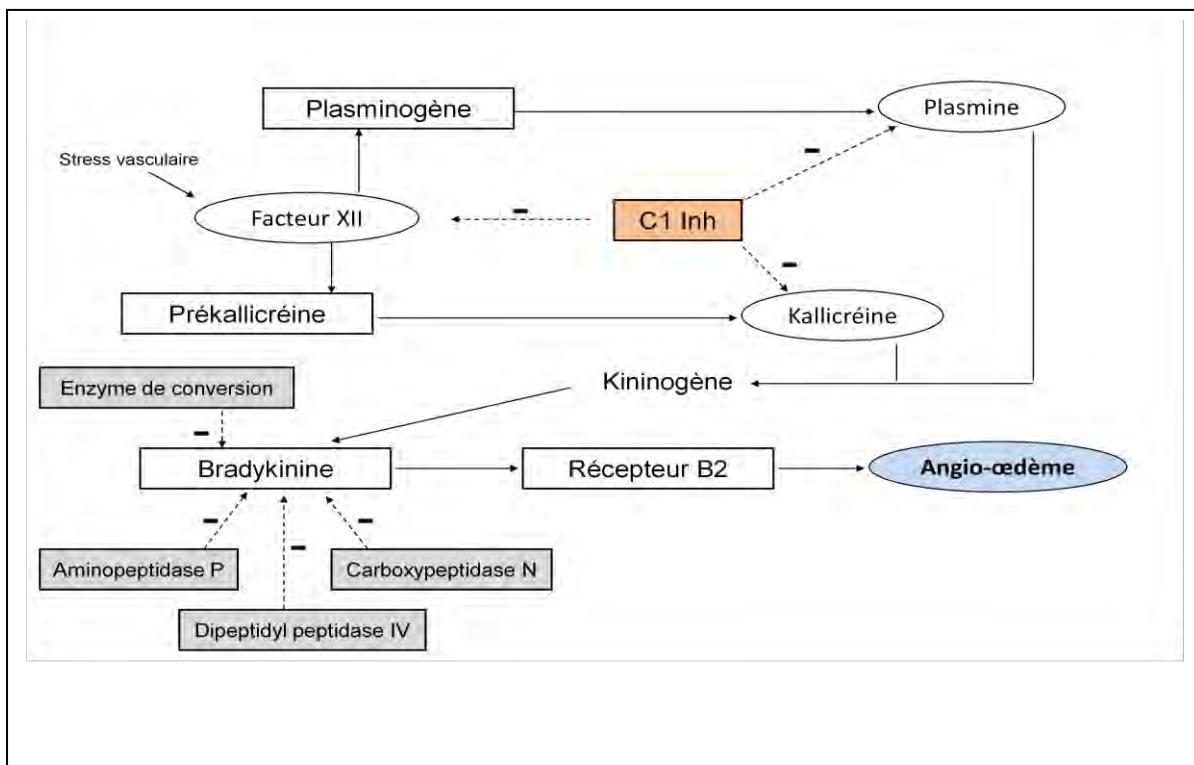


Figure 3 : Physiopathologie de l'angio-oedème bradykinique [adapté 18, 20]

IV.3. Divers types d'angio-oedèmes bradykiniques

Les AO bradykiniques sont classés en deux groupes :

- La forme héréditaire : survenant généralement dans l'enfance ou l'adolescence. Dans ce groupe, il existe trois types différents :

- L'AO héréditaire de type I
 - L'AO héréditaire de type II
 - L'AO héréditaire de type III
- La forme acquise : apparaissant généralement chez les adultes de plus de 50 ans. Dans ce groupe, il existe deux types différents :
- L'AO acquis de type I et II
 - L'AO médicamenteux survenant à la suite de la prise de certains médicaments.

IV.3.1. L'angio-œdème héréditaire de type I et II

C'est une maladie génétique rare avec un déficit en C1-inh. La prévalence est de 1/50 à 100 000 habitants en France [18]. Dans 20% des cas, il s'agit d'une mutation de novo du gène responsable de la production de C1-inh appelé SERPING1 situé sur le chromosome 11 [6]. Deux formes d'AO héréditaire ont été définies. Le type I, qui comprend environ 85% des cas, est lié à un défaut de synthèse de C1-inh. La concentration du C1-inh dans le sérum ou le plasma est donc abaissée (inférieure à 50% des valeurs normales) ainsi que l'activité fonctionnelle (inférieur à 30% des valeurs normales). Le type II (15% des cas) est lié à la production d'une protéine non fonctionnelle. Sur le plan biologique, il est donc associé à une baisse du taux fonctionnel du C1-inh (inférieur à 30% des valeurs normales) mais sa concentration est normale, et même parfois augmentée [6, 18]. Dans les deux formes, le taux de C4 est presque toujours effondré alors que le taux de C1q est normal [18]. Les conséquences cliniques sont identiques [6].

IV.3.2. L'angio-œdème héréditaire de type III

Il s'agit d'une forme d'AO qui prédomine chez la femme et est caractérisée par une certaine sensibilité aux œstrogènes. Il en existe trois formes [18]:

- les formes œstrogènes dépendantes lorsque les AO surviennent exclusivement lors de la prise de pilule œstro-progestative ou lors des grossesses.
- les formes œstrogènes sensibles, lorsque les AO sont aggravés dans ces contextes mais persistent en dehors d'eux.
- les formes œstrogènes indépendantes qui ne sont pas influencées par les œstrogènes et qui apparaissent chez l'homme.

Les explorations de C1-inh sont souvent normales [6, 18, 21]. Une baisse modérée du taux fonctionnel de C1-inh associée à un clivage de C1-inh peut parfois être observée dans les formes favorisées par les pilules ou par les grossesses. Le C1-inh se normalise à l'arrêt de la pilule ou après accouchement. Dans 15% des cas, cette pathologie est associée à la présence d'une mutation « gain de fonction » du gène du facteur Hageman [18, 21]. La transcription de ce gène est augmentée par les œstrogènes [26].

IV.3.3. L'angio-œdème acquis

Cet AO apparaît tardivement, il touche essentiellement des personnes de plus de 50 ans et ne présentant aucun antécédent familial d'AO. Dans cette catégorie, on distingue le type I qui est associé à un syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple,...) ou à une MAI (lupus systémique). Il est plus rare que le type II qui est souvent associé à une MUGUS. Dans le type I, la pathologie associée induit la production de facteurs immuns qui consomment le C1-inh. Dans le type II, on retrouve des anticorps anti-C1-inh produits par des lymphocytes anormaux et neutralisants l'activité du C1-inh. Toutefois, pour certains, il s'agit d'un continuum de la même affection car peuvent coexister auto-immunité et lymphoprolifération [24]. Dans les AO acquis de type I et II, le CH50 et le C4 sont effondrés, le dosage pondéral et fonctionnel de C1-inh est abaissé. Le C1q est bas dans 70% des cas alors qu'il

est normal dans les formes héréditaires. L'AO acquis de type II diffère du type I par la présence d'anticorps anti-C1-inh [25].

IV.3.4. L'angio-œdème médicamenteux

Parmi les AO bradykiniques acquis, les plus fréquents sont ceux d'origine médicamenteuse, principalement liés à l'utilisation des IEC [22]. L'incidence des AO sous IEC varie suivant les études entre 0,1 et 2,2% mais majoritairement autour de 0,5 à 0,7% et ceci quel que soit l'IEC [23]. Les facteurs de risque de survenue d'un AO sous IEC sont le fait d'être noir, transplanté d'organe, d'être traité par gliptines ou immunosupresseurs [5]. Cet AO peut apparaître quelques jours à plusieurs années après le début du traitement par IEC et persister quelques mois après son arrêt [22]. Les AO apparaissant sous IEC sont la conséquence d'une accumulation de bradykinine qui n'est pas métabolisée. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine clive et favorise la dégradation de la bradykinine. Cette enzyme étant bloquée par l'IEC, le taux de bradykinine augmente, à l'origine d'une majoration de la perméabilité vasculaire et de l'œdème [22].

D'autres médicaments peuvent être en cause dans la survenue d'AO comme les gliptines, les immunosupresseurs, les thrombolytiques. Les gliptines ont une action anti-DPPIV. Les inhibiteurs de la DPPIV inhibent la dégradation de la bradykinine et potentialisent l'effet délétère des IEC. Les immunosupresseurs diminuent également la DPPIV qui est un marqueur de surface des lymphocytes T (CD26), et diminuent l'expression du CD26 sur les lymphocytes et donc l'activité de la DPPIV. Par ce biais, comme les gliptines, ils augmentent le risque d'AO. Les inhibiteurs de mTOR sont principalement en cause mais également les inhibiteurs de calcineurine, l'azathioprine et même la prednisone [22]. Parmi les thrombolytiques, le tissu plasminogen activator (tPA), qui hydrolyse le plasminogène en plasmine, clive le kininogène de haut poids moléculaire

augmentant la formation de bradykinine. Il n'existe pas de déficit de C1-inh (pondéral et fonctionnel) en cas d'AO médicamenteux [21].

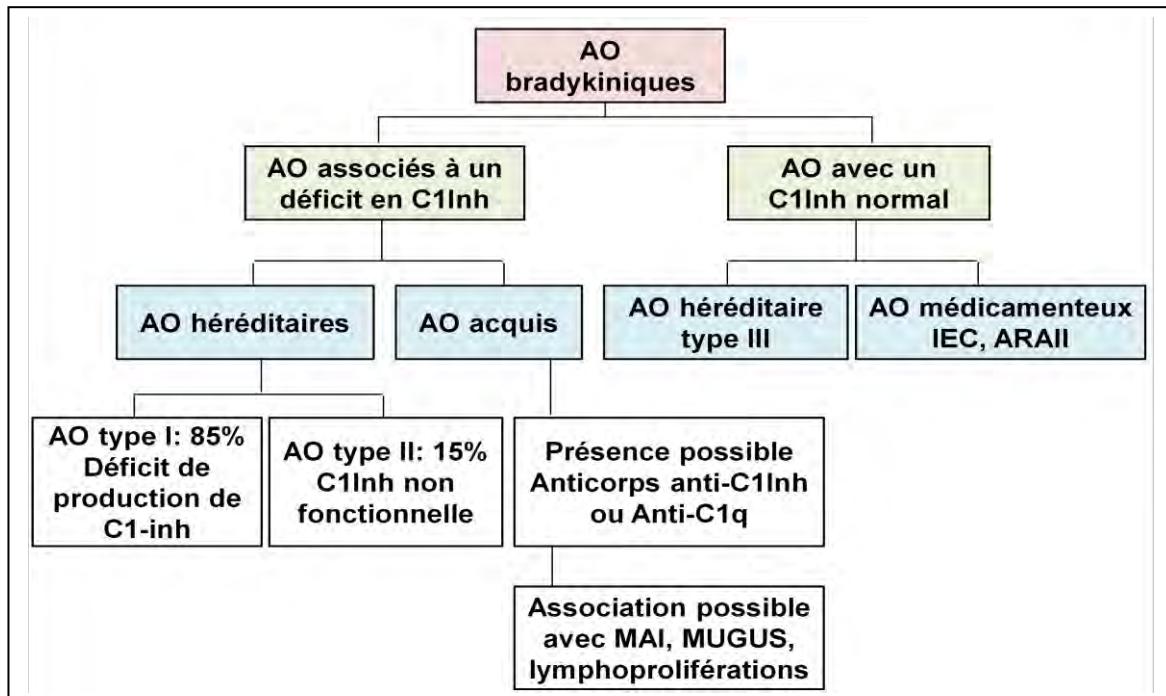


Figure 4: Classification des différents types d'angio-œdèmes bradykiniques [9]

IV.4. Examens complémentaires

IV.4.1. Exploration du C1-inhibiteur

IV.4.1.1. Activité fonctionnelle et dosage pondéral de C1-inhibiteur

Un déficit fonctionnel permanent de C1-inh (souvent inférieur à 30% de la valeur cible référence), associée ou non à un déficit pondéral, caractérise les AO avec déficit en C1-inh ; il s'associe à une production non contrôlée de kinines. Le diagnostic familial doit être confirmé par une étude génétique (gène SERPING1). Dans 85% des cas, il y a diminution de l'antigénémie et de la fonction de C1-inh dans le plasma (AO héréditaire de type I). Dans 15% des cas, il y a seulement diminution de la fonction de C1-inh plasmatique (AO héréditaire de type II) [27, 28].

IV.4.1.2. Recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur

Cette recherche est effectuée devant un déficit pondéral et fonctionnel de C1-inh, chez une personne habituellement âgée de plus de 50 ans, avec une apparition

récente des crises, sans histoire familiale d'AO. L'AO avec déficit acquis pour C1-inh est le fait d'une hyperactivation de la voie classique du complément (AO acquis type I) associée ou non à la présence d'anticorps anti C1-inhibiteur (AO acquis type II) [27, 28].

IV.4.1.3. Immunoblot de C1-inhibiteur

Il confirme et complète l'analyse fonctionnelle par la mise en évidence de la protéine circulante sous ses formes native et clivée, et sa capacité à se lier ou non aux protéases cibles (C1s, kallicréine, facteur XII) [27, 28].

IV.4.2. Exploration de la kininoformation

Elle repose sur trois analyses : l'activité kininogénase spontanée, la capacité d'activation des pro-enzymes kininoformatrices et l'immunoblot du kininogène.

IV.4.2.1. Activité kininogénase spontanée

Le principe est d'évaluer la capacité du plasma à cliver le kininogène. L'examen est d'autant plus discriminant pour objectiver l'activation des systèmes kininoformateurs que le prélèvement est effectué pendant la phase de crise de la maladie ou en présence de l'inducteur [27, 28].

IV.4.2.2. Capacité d'activation des pro-enzymes kininoformatrices

Cet examen est complémentaire du précédent. Il évalue l'activité des pro-enzymes de la kininoformation (prekallicréine, facteur XII,...) [27,28]

IV.4.2.3. Immunoblot du kininogène

Il évalue les formes clivées du kininogène, qui sont corrélées avec la quantité de kinines produites au moment du prélèvement [27,28].

IV.4.3. Exploration du catabolisme des kinines

Elle est entreprise dans les situations iatrogènes telles que prise d'IEC, de sartans ou de gliptines. On l'effectue aussi dans les AO par déficit en C1-inh et les AO avec mutation sur le gène F12 ; le déficit en enzymes du catabolisme des kinines peut expliquer la sévérité de la pathologie [27, 28].

IV.4.3.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine I

Son activité est inhibée par les IEC et certains sartans. Le délai d'apparition des signes cliniques est assez variable, de quelques jours à plusieurs mois, voire années, après le début du traitement [27, 28].

IV.4.3.2. Aminopeptidase P

L'APP étant impliquée dans le catabolisme de bradykinine et *desArg9*-bradykinine, la baisse de son activité est critique et peut contribuer à la sévérité de l'AO associé à une autre cause. Une fois la faible activité APP confirmée sur un deuxième prélèvement, la recherche du polymorphisme sur le gène XPNPEP2 peut être engagée [27, 28].

IV.4.3.3. Carboxypeptidase N

Son déficit fonctionnel profond (<50%) est associé à des crises récurrentes d'AO et son déficit partiel contribue à la sévérité de la pathologie associée à une autre cause. La CPN est également impliquée dans la dégradation des anaphylatoxines C3a et C5a, et la diminution de l'activité CPN se traduit par l'accumulation de ces ligands activateurs du mastocyte, avec pour conséquence le développement d'une forte kininoformation et l'association possible d'un phénotype d'urticaire [27, 28].

IV.4.3.4. Dipeptidyl peptidase IV

La diminution de l'activité DPPIV induite par les hypoglycémiants oraux de la famille des gliptines augmente la susceptibilité à développer des AO chez les sujets sous thérapeutiques de type IEC/sartans [27, 28].

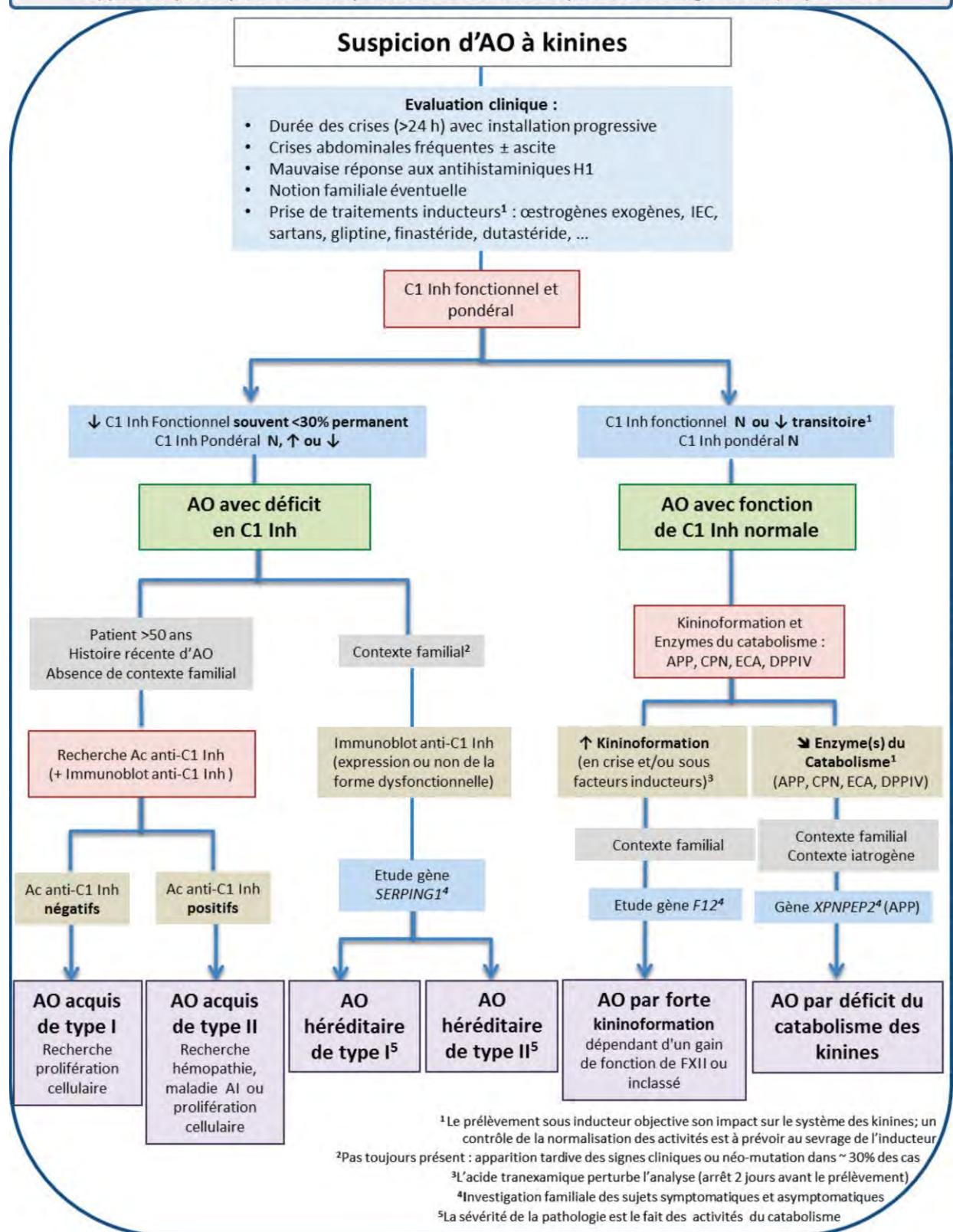


Figure 5: Démarche d'exploration biologique de l'angio-œdème bradykinique [27]

Les valeurs normales, augmentées et diminuées sont indiquées respectivement par les symboles N, \uparrow et \downarrow ; AO: angioédème ; AO-BK : angioédème bradykinique ; C1Inh : C1 inhibiteur ; AOA : angioédème acquis ; AOH: angioédème héréditaire ; APP : aminopeptidase P ; CPN : carboxypeptidase N ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine-I ; DPPIV : dipeptidyl peptidase IV ; FXII : facteur XII ; Maladie AI : maladie autoimmune

IV.5. Traitement curatif :

IV.5.1. But

Les deux objectifs principaux lors du traitement de l'AO bradykinique sont : traiter les crises et limiter leur survenue à court et long terme [20].

IV.5.2. Moyens

IV.5.2.1. Concentrés en inhibiteurs de la C1 estérase

Il s'agit d'une thérapie de substitution dont le but est de corriger le déficit en C1-inh. Il existe deux types :

- Concentré en inhibiteur de C1 estérase humaine : Il est produit à partir du plasma humain après purification, pasteurisation et lyophilisation [20, 29]. Plusieurs concentrés sont disponibles dont le Bérinert® qui a obtenu en 2009 l'AMM en France pour le traitement des crises d'AO héréditaire. Il est injectable en intraveineux sous forme de flacon de 500 U administré à la dose de 20U/kg. Il a reçu en 2011 l'AMM pour l'auto-administration des patients. Aucun cas de transmission virale n'a été rapporté depuis sa commercialisation [20].
- Concentré en inhibiteur de C1 estérase recombinant : il est composé d'une molécule appelé le Conestat alfa commercialisé sous le nom Ruconest®. C'est un produit isolé dans le lait de lapine transgénique. L'AMM a été obtenu en 2010 pour le traitement des crises chez l'adulte avec une dose recommandée de 50U/kg jusqu'à 84 kg et de 4200U (deux flacons) au-delà. Ce produit est bien toléré [30]. Il est contre-indiqué chez les patients allergiques aux poils de lapins.

Ces deux produits ne sont pas recommandés pendant la grossesse sauf si le médecin estime que les bénéfices l'emportent sur les risques possibles.

IV.5.2.2. Icatibant

C'est un décapeptide synthétique sans origine plasmatique, commercialisé sous le nom Firazyr®. C'est un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine [20, 29]. Ce traitement n'est toutefois administré que lors de la survenue d'une crise, lorsque la bradykinine est présente en excès, et non de façon préventive [29]. Le produit s'utilise à la dose de 30 mg en injection sous-cutanée (seringue pré-remplie de 3 ml). Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté, ni aucune réaction allergique ou anaphylactique dans le cadre des études cliniques réalisées. Ce traitement n'est pas indiqué pour l'instant chez l'enfant ni chez la femme enceinte. Les injections peuvent être répétées si besoin (maximum 3 fois par 24 heures et 8 fois par mois sur bases des études) [29].

IV.5.2.3. Acide tranexamique

L'acide tranexamique est généralement recommandé compte tenu de sa bonne tolérance. Il présente aussi une efficacité certaine en cas de crise où il peut être donné par voie orale ou intraveineuse. L'administration doit être très précoce. Si l'œdème est déjà installé, son efficacité peut être diminuée. L'acide tranexamique agit par un mécanisme indirect lié à ses propriétés antifibrinolytiques en réduisant la production de plasmine ce qui épargne et limite en quelque sorte la consommation de C1-inh [29]. Il est prescrit à la dose de 1g deux à trois fois par jours (30 à 50mg/kg/jour en trois fois chez l'enfant). Il peut être utilisé chez la femme enceinte [18]. Les contre-indications sont les situations à risque de thrombose veineuses et artérielles.

IV.5.2.4. Danazol

Le Danazol augmente la synthèse hépatique du C1-inh. A la dose de 600mg/j, le taux de C1-inh peut s'élever à plus de 50% du taux normal. Cependant, c'est un androgène, souvent mal toléré ; ses effets secondaires, pour la plupart dose-dépendants sont particulièrement marqués chez la femme. Il n'est pas

recommandé chez l'enfant ni chez la femme enceinte. Il est responsable de prise de poids, d'hyperpilosité, de modification de la voix, d'anomalies de cycles menstruels, d'hypertension artérielle, d'acné, de diabète, de dyslipidémie.

IV.5.2.5. Ecallantide

L'écallantide, inhibiteur de la kallicréine plasmatique, a été approuvé pour le traitement de crise aux Etats-unis mais pas en Europe [20, 31, 32].

Il se délivre par voie sous-cutanée à la dose de 30 mg en trois injections de 10 mg chacune [20]. D'après certaines études, le patient pourra s'injecter le traitement lui-même après une formation préalable par un personnel de santé qualifié [32].

Tableau III : Options thérapeutiques de l'angio-œdème bradykinique

Traitement	Cible	Nom	Mode d'action	Prix(Euro)
Antifibrinolytique	C1-inh	Acide tranexamique (Exacyl®) Cp 500mg	Réduction de la consommation du C1-inh (moins de génération de plasmine)	7,51 (20cp)
Androgènes atténus	C1-inh	Danazol (Danatrol®) Gélule 200mg	Augmentation de la synthèse hépatique du C1-inh	61,22 (40cp)
Concentré de C1-inh	C1-inh	Inhibiteur de C1-inh humain (Berinert®)	Substitution du C1-inh	-
Antagonistes récepteurs B2 de la bradykinine	Récepteurs bradykinine	Icatibant (Firazyr®)	Inhibition du récepteur B2 de la bradykinine	-

IV.5.2.6. Autres traitements non spécifiques

Outre les moyens thérapeutiques spécifiques cités ci-dessus, on a parfois recours à d'autres mesures à ne pas négliger, surtout pour les crises abdominales, tels que les antalgiques, l'apport liquidien (en cas d'ascite), les antiémétiques. En cas de crise laryngée, l'intubation ou la trachéotomie sont parfois nécessaires [29].

IV.5.3. Indications

La prise en charge thérapeutique des AO héréditaires est assez empirique en l'absence de grandes études contrôlées du fait de la rareté de la pathologie. Toutefois, il existe des consensus rédigés par des groupes d'experts [18, 29]. Les AO héréditaires de type III étant de découverte plus récente que les types I et II, il existe encore peu de données sur le traitement de ces derniers [33].

Le traitement des AO acquis est basé principalement sur le traitement de la maladie associée. Il n'y a ni de grandes études contrôlées ni de consensus. La stratégie thérapeutique se base sur celle des AO héréditaires [18].

IV.5.3.1. Traitement des crises

Le traitement des crises utilisé pour les AO bradykiniques est le même que ce soit pour les types I, II ou III.

Le traitement des crises sévères repose sur l'administration en urgence de concentré de C1-inh en intraveineux lente à la dose de 20U/kg ou d'icatibant à la dose de 30 mg en sous cutanée.

Il est recommandé que le patient y associe le traitement par acide tranexamique suivant la posologie de traitement de crise [33].

Le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranexamique à la dose de 1 à 2g toutes les 4 heures [33].

La crise sévère est définie par toute crise touchant la sphère ORL ou la face ou toute crise abdominale avec EVA supérieur à 5 [33].

IV.5.3.2. Traitement de fond

Un traitement de fond sera envisagé si le patient présente un de ces critères [33]:

- Le patient présente au moins une crise sévère par mois,
- Le patient est gêné dans sa vie quotidienne au moins cinq jours par mois,
- Historique d'œdème laryngé
- Absence de traitement spécifique d'urgence à proximité

L'acide tranexamique est indiqué en première intention car bien toléré à la dose de 3g répartis en 3 fois par jour. Si insuffisant, on rajoute danazol à la dose de 200 mg tous les deux jours ou tous les jours. Si insuffisant, ou contre-indication, ou d'intolérance au danazol, traitement de fond par concentré de C1-inh à la dose de 1500 à 2000U en deux fois par semaine.

IV.5.4. Situations particulières

IV.5.4.1. En cas d'enfant (voir figure 6)

Traitement au long cours	Traitement des crises
<ul style="list-style-type: none">• Première intention: Acide tranexamique 30 à 40 mg/kg/j en 3 prises maximum• Deuxième intention: Danazol 50 mg/j puis 1jour/2 si possible selon la réponse clinique <p>Attention aux effets métaboliques et endocriniens chez l'enfant!!!</p>	<ul style="list-style-type: none">• Traitement des crises sévères: Concentré de C1-inh 20U/kg en IVL• Traitement des crises modérées: Acide tranexamique le plus tôt possible 10mg/kg/6h pendant 24 heures

Figure 6 : Traitement de l'angio-œdème bradykinique chez l'enfant [33]

IV.5.4.2. En cas de grossesse

La fertilité et le taux de fausses couches spontanées sont identiques à ceux de la population générale. Dans un tiers des cas, la grossesse aggrave la pathologie mais dans un tiers des cas elle l'améliore. Pendant la grossesse, le traitement de fond par acide tranexamique peut être poursuivi. Le traitement par Danazol doit, en revanche, être arrêté. Le traitement des crises graves repose sur le concentré de C1-inh [29, 33, 52].

IV.6. Traitement préventif

Un traitement prophylactique est nécessaire pour prévenir tout œdème laryngé ou crise sévère qui pourraient être déclenchés ou cours de l'anesthésie ou soins dentaires, particulièrement à risque chez le patient porteur d'AO héréditaire. On dispose de deux molécules : le danazol pour les angio-oedèmes héréditaires de type I et II et le concentré de C1-inh pour tous les types d'AO héréditaires. Il consiste pour les interventions programmées, à la prise de danazol 600 mg par jour pendant 7 à 10 jours avant l'intervention à poursuivre 5 jours après. Pour les interventions en urgence, une injection de 20U/kg de concentré de C1-inh en intraveineuse lente une heure avant l'intervention est préconisée. Chez certaines femmes enceintes, un traitement préventif par des injections irrégulières de concentré de C1-inh peut être envisagé [33].

Pour les AO bradykiniques suite à la prise d'IEC, il faut substituer le traitement par IEC et éviter les ARAII car il existe une réactivité croisée entre ces deux classes thérapeutiques dans 10% des cas [22].

DEUXIEME PARTIE

I. METHODOLOGIE

I.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude multicentrique descriptive longitudinale à visée analytique avec recueil prospectif des données.

I.2. Durée d'étude

L'étude a été réalisée durant la période allant du 01 Mars 2017 au 31 Août 2017, soit 6 mois.

I.3. Cadre d'étude

Cette étude s'est déroulée dans les services de Dermatologie de l'HALD, de l'IHS et dans le service de cardiologie de l'HALD.

Le Service de Dermatologie et de Vénérérologie de l'HALD, constitue le centre de référence en dermatologie à Dakar et même au Sénégal. Les ressources humaines comportent 7 dermatologues dont 2 professeurs titulaires et 1 professeur agrégé, 1 maître-assistant, 2 assistants, 4 internes et 40 médecins en cours de formation pour l'obtention du DES en dermatologie-vénérérologie. Le service reçoit en moyenne 7000 patients par an en consultation avec environ 250 hospitalisations annuelles.

Le Service de Dermatologie et de Vénérérologie de l'IHS est le premier centre de référence des maladies sexuellement transmissible et le 2^{ème} centre de référence en dermatologie au Sénégal. Les ressources humaines sont constituées par des médecins dermatologues dont un professeur titulaire et un maître assistant et par du personnel paramédical. Il comporte 3 salles de consultations et une salle de soins. Le service reçoit en moyenne 15660 patients par an en consultation avec environ 158 hospitalisations annuelles. Il a une triple vocation : soins, formation et recherche. Il reçoit chaque année en moyenne 10 médecins en cours de

formation pour l'obtention du DES en dermatologie-vénérérologie et 33 étudiants en médecine.

I.4. Population d'étude

Notre population d'étude était constituée des patients consultant au niveau des services sus-cités durant la période de l'enquête.

Définition d'un cas d'angio-oedème : Tout patient présentant un oedème de même coloration que la peau, mou, localisé, disparaissant en 1 à 4 jours sans séquelles, habituellement récidivant.

Nous avons défini un angio-oedème de « cause indéterminée » comme étant tout angio-oedème dont la cause n'a pas pu être identifiée.

I.5. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude exhaustive, les patients présentant ou ayant présenté un oedème répondant à la définition sus-citée et qui acceptaient de participer à l'étude.

I.6. Critère de non inclusion

Les patients, non consentant pour cette étude, n'étaient pas inclus.

I.7. Procédure de l'étude

La population d'étude a été soumise à un interrogatoire basé sur un questionnaire qui a été testé et validé.

L'examen clinique est fait par l'investigateur (étudiant en 4ème année de formation pour l'obtention du DES en dermatologie-vénérérologie) afin de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion. Il consistait à faire la description des lésions cutanées. Il a été suivi d'un examen physique complet.

Les prick-tests ont été réalisés gratuitement dans une structure spécialisée privée. Les dosages biologiques ont été faits dans un laboratoire privé.

I.8. Collecte des données

Une fiche d'enquête individuelle (voir annexe I) pour chaque patient avait permis la collecte des données suivantes :

- Les données socio-démographiques
- Motif de consultation
- Terrain
- Antécédents personnels et familiaux
- Les données cliniques concernant l'AO
- Les examens paracliniques

Des prick-tests respiratoires ont été effectués chez les patients chez qui nous avons suspecté la présence d'une atopie et des prick-tests à l'aide de produits natifs alimentaires et médicamenteux ont été réalisés si le patient les rapportait. Le tableau IV présente les allergènes respiratoires testés.

Tableau IV : Allergènes respiratoires testés chez nos patients

Pollens	Armoise	Animaux	Phanères de chien
	Bouleau		
	Noisetier	Acariens	Dermatophagoïdes farinae
	Olivier		
	Cupressacee		
	Ambroisie		Dermatophagoïdes pteronyssinus
	Graminées		

- Les données thérapeutiques
- L'évolution clinique des patients.

I.9. Considérations éthiques

Les patients étaient libres de participer ou non, et également ils avaient la possibilité de demander leur retrait de l'étude à tout moment. Le respect de la

confidentialité (les informations personnelles recueillies ne seront pas diffusées) était également requis.

I.10. Saisie et analyses des données

La précision et la qualité des données ont été surveillées tout au cours de l'enquête. La saisie des données a été faite à l'aide du logiciel Epi Info™ 7

Les analyses ont été conduites par un statisticien en utilisant les procédures standardisées du Microsoft Excel à l'aide du logiciel Epi-info 7.

Les tests de Khi-deux et Fisher étaient utilisés suivant leurs conditions d'applicabilité avec un degré de significativité $p<0.05$.

I.11. Aspects financiers

Le tableau V montre le budget de notre étude.

Tableau V: Budget de notre étude

Besoins	Prix unitaire (FCFA)	Nombre	Prix global (FCFA)
Photocopie et reliure	-		50 000
Appels téléphoniques	-		10 000
Examens biologiques			
Prick-tests respiratoires	25 000	32	800 000
Dosage des IgE spécifiques trophallergènes	20 000	21	420 000
Dosage C1 inhibiteur pondéral	8 750	6	52 500
C4	10 000	6	60 000
Total	-		1 392 500

II. RESULTATS

II.1. Etude descriptive

II.1.1. Aspects épidémiologiques

II.1.1.1. Lieu de recrutement et fréquence

Durant une période de 6 mois, nous avons recensé 37 cas ayant présenté un AO.

La répartition en fonction du lieu de recrutement s'établit comme suit :

- Vingt-deux cas au service de dermatologie de l'IHS, soit 59,46%
- Dix cas au service de dermatologie de l'HALD soit 27,03%.
- Cinq cas au service de cardiologie de l'HALD soit 13,51%.

La fréquence hospitalière était de 0,28 %. La répartition des malades selon les lieux de recrutement est illustrée dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition de la fréquence des malades sur les lieux de recrutement

Lieu de recrutement	Nombre	Nombre	Fréquence %
	malades	consultations	
Dermatologie IHS	22	5 929	0,37
Dermatologie HALD	10	3 420	0,29
Cardiologie HALD	5	3 484	0,14
Total	37	12 833	0,28

II.1.1.2. Répartition géographique des patients

Les patients résidaient dans la région de Dakar constituée de quatre départements (Dakar, Pikine, Guédiawaye, Rufisque) et Ziguinchor.

Le tableau VII indique la répartition des patients selon leur provenance géographique.

Tableau VII : Répartition des patients selon leur lieu de résidence

Lieu de résidence	Effectif	Fréquence %
Dakar	23	62,16
Pikine	7	18,92
Guédiawaye	4	10,81
Rufisque	1	2,70
Ziguinchor	2	5,41
Total	37	100

II.1.1.3. Répartition des patients selon le sexe

Vingt-trois cas étaient de sexe féminin soit 62,16% avec sex-ratio (H/F) à 0,6.

II.1.1.4. Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 38,51 ans avec des extrêmes allant de 6 ans à 80 ans. La médiane d'âge était de 41 ans. La répartition des patients selon les tranches d'âge est illustrée dans la figure 7.

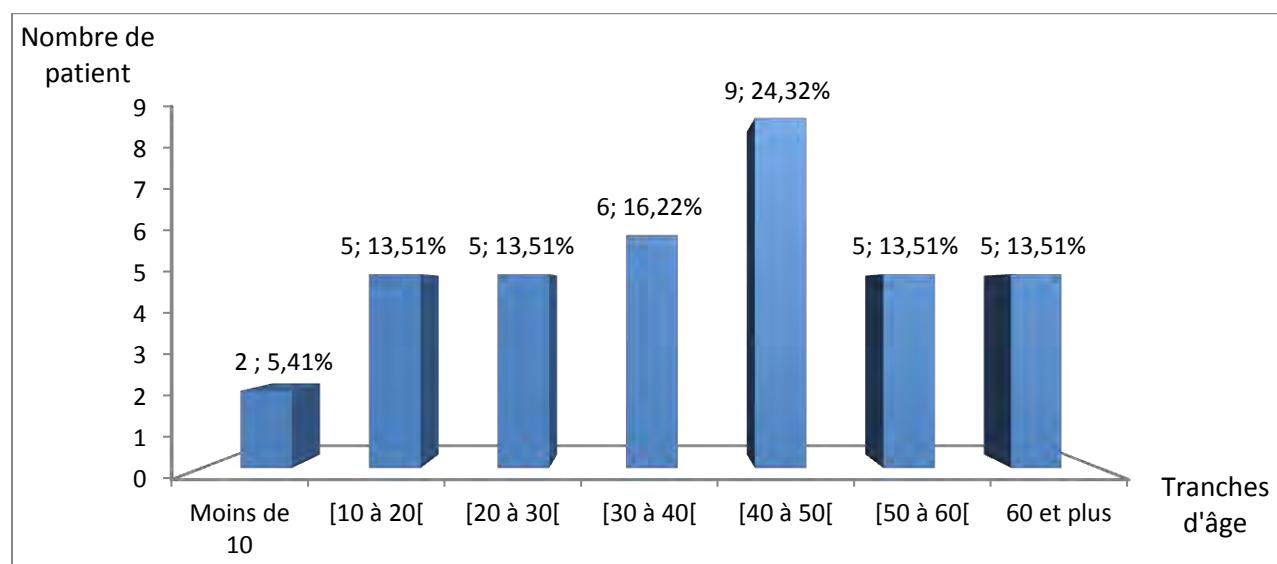


Figure 7: Répartition des patients selon les tranches d'âge

II.1.1.5. Répartition des patients selon le statut matrimonial

Le statut matrimonial des patients, à l'exception des enfants (n=5), était variable :

- Marié : 53,13% des cas (n=17),
- Célibataire : 40,63% des cas (n=13),
- Divorcé : 3,12% des cas (n=1),
- Veuf : 3,12% des cas (n=1).

II.1.1.6. Répartition des patients selon le niveau d'étude

Les analphabètes étaient retrouvés dans 5 cas soit 13,51%.

La figure 8 montre la répartition des patients selon le niveau d'étude.

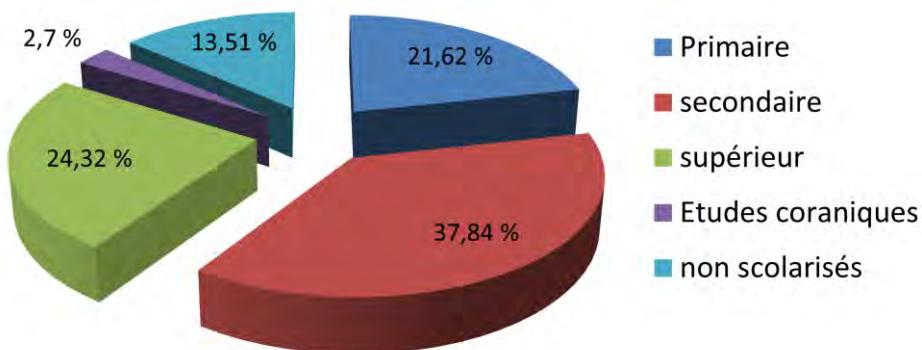


Figure 8: Répartition des patients selon le niveau d'étude

II.1.1.7. Répartition selon la profession

Le secteur formel regroupait les professions étatiques et administratives reconnues (à savoir fonctionnaires, ingénieurs, instituteurs...) tandis que l'informel regroupait les professions libérales (commerçant, ouvrier...).

Nous avons noté que 9 patients soit 23,32% exerçaient dans le secteur formel et 7 patients dans le secteur informel. Le groupe « sans profession » renfermait 21 patients soit 56,75% des cas.

La répartition des patients selon leurs professions est illustrée dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de leurs professions

Secteur	Profession	Nombre	Sexe		Fréquence %
			M	F	
Formel	Enseignant	2	0	2	5,41
	Ingénieur	1	0	1	2,70
	Agent de poste	1	0	1	2,70
	Agent commercial	1	0	1	2,70
	Policier	1	1	0	2,70
	Assistante de direction	2	0	2	5,41
	Télé-opératrice	1	0	1	2,70
Informel	Commerçant	4	2	2	10,81
	Agent de sécurité	1	1	0	2,70
	Conducteur	1	1	0	2,70
	Technicien de froid	1	1	0	2,70
Sans profession	Etudiants/élèves	12	5	7	32,43
	Femme au foyer	5	0	5	13,51
	Retraité	4	3	1	10,81
Total		37	14	23	100

II.1.2. Répartition selon les antécédents, le terrain et le mode de vie

II.1.2.1. Comorbidités

Des comorbidités retrouvées dans 23 cas, soit 62,16 %, étaient les suivantes:

- Une atopie personnelle dans 19 cas soit 51,35 % dont un asthme dans 4 cas, une rhinite allergique dans 10 cas, une dermatite atopique dans 2 cas et une conjonctivite allergique dans 3 cas.
- Une atopie familiale était retrouvée dans 9 cas soit 24,32 %
- Le diabète dans 3 cas soit 8,11% : nous avons noté deux cas sous métformine et 1 cas sous régime
- L'hypertension artérielle dans 6 cas soit 16,22% : nous avons noté 2 cas sous périndopril, 1 cas sous ramipril et furosémide, 1 cas sous ramipril et 2 cas sous régime.
- Un lupus dans 1 cas soit 2,7% : probablement systémique, non suivi et non traité.

II.1.2.2. Habitudes et modes de vie

Etaient notés :

- Un tabagisme dans 3 cas soit 8,11%
- Absence d'utilisation de phytothérapie chez nos patients.

II.1.2.3. Antécédents personnels

➤ Les antécédents médicaux

Des antécédents médicaux étaient notés chez 5 cas soit 13,51%. Il s'agissait :

- d'une cardiopathie ischémique : 2 cas, soit 5,41 %
- d'un accident vasculaire cérébral ischémique : 1 cas, soit 2,7%
- d'une tuberculose pulmonaire : 2 cas, soit 5,41 %.

➤ Les antécédents chirurgicaux

Des antécédents chirurgicaux étaient notés dans 7 cas soit 9,72%. Il s'agissait :

- d'une appendicectomie dans 2 cas soit 5,41%

- d'une césarienne dans 4 cas soit 10,81 %
- d'une fracture du bassin dans 1 cas soit 2,7 %.

II.1.2.4. Antécédents familiaux

Nous signalons que nous n'avons pas trouvé d'antécédents familiaux d'AO chez nos patients.

II.1.3. Aspects cliniques

II.1.3.1. Motif de consultation

Différents motifs de consultation ont été trouvés et sont illustrés dans le tableau IX.

Huit patients, soit 21,62% des cas, consultaient pour deux ou plusieurs motifs.

Tableau IX : Répartition des malades selon les motifs de consultation

Motif de consultation	Nombre de malades	Fréquence (%)
Œdème cutané	27	72,97
Œdème muqueux	19	51,35
Urticaire	2	5,41
Prurit	2	5,41
Iconographie	10	27,03

II.1.3.2. Itinéraire thérapeutique

Nous avons noté :

- Le délai de consultation par rapport à l'apparition de la crise d'AO variait comme le montre le tableau X.

Tableau X : Répartition des patients selon le délai de consultation

Délai de consultation	Nombre de malades	Fréquence (%)
Moins de 24h	16	43,24
[24h -48h [4	10,81
[48h-72h [1	2,7
Plus de 72h	16	43,24
Total	37	100

- Des malades consultant pour la première fois dans 17 cas soit 45,95 %.
- Des malades ayant consulté dans d'autres structures sanitaires dans 18 cas soit 48,65 %. Ils ont été examinés par un généraliste dans 7 cas, un dermatologue dans 5 cas, un cardiologue dans 5 cas et un dentiste dans 1 cas.
- Les traitements antérieurs utilisés pour traiter une crise étaient des anti-H1 dans 17 cas soit 45,95%, des corticoïdes par voie générale dans 10 cas soit 27,03%, du paracétamol dans 1 cas soit 2,7%, amoxicilline dans 1 cas soit 2,7% et AINS dans 1 cas soit 2,7%.
- Plusieurs traitements étaient prescrits chez le même patient.

Tableau XI : Répartition des patients selon le traitement antérieurement utilisé

Traitement utilisé	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anti-H1 seul	11	29,73
Corticoïde seul	5	13,51
Anti-H1 + corticoïde	5	13,51
Anti-H1 + paracétamol + amoxicilline	1	2,7
AINS	1	2,7

- Un traitement à base de corticoïde oral et/ou anti-H1 était pris lors d'une crise antérieure dans 22 cas soit 59,46%. L'amélioration clinique a été constatée dans tous les cas selon les patients par la régression de l'œdème au bout de 2 à 4 heures de la prise médicamenteuse.
- La régression spontanée d'une crise a été rapportée par 15 cas soit 40,54%.

II.1.3.3. Facteur déclenchant

Différents facteurs déclenchant ont été identifiés chez nos patients comme le montre le tableau XII. Un facteur déclenchant alimentaire a été retrouvé chez 13 cas soit 35,13%. Cependant, aucun facteur déclenchant n'a été trouvé dans 16 cas soit 43,24%. Une association de facteur déclenchant a été observée chez 2 patients.

Tableau XII : Répartition des patients selon le facteur déclenchant suspecté

Nature	Facteur déclenchant	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Aliments	Arachide	2	5,4
	Œuf	2	5,4
	Poisson bleu	6	16,22
	Poulet	1	2,7
	Sel	1	2,7
	Nems*	1	2,7
Médicaments	AINS	4	10,81
	Paracétamol	2	5,4
	IEC	4	10,81
	ARAII	1	2,7
Autres	Effort physique	2	5,4

* Plat asiatique originaire du Vietnam à base de galette de riz et viande hachée

II.1.3.4. Manifestations cliniques

II.1.3.4.1. Signes fonctionnels

Le prurit était retrouvé chez 11 patients soit 29,73%. D'autres signes fonctionnels étaient enregistrés notamment une dyspnée, une dysphagie, une dysphonie et une sensation de tension douloureuse. La répartition des patients en fonction des différents signes fonctionnels est illustrée dans le tableau XIII.

Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes fonctionnels

Signe fonctionnel	Nombre de malades	Fréquence (%)
Prurit	11	29,73
Dyspnée	5	13,51
Dysphonie	5	13,51
Sensation de tension douloureuse	3	8,1
Dysphagie	1	2,7
Douleur abdominale	1	2,7

La dyspnée était légère et bien supportée par tous les patients. La douleur abdominale a été évaluée à 2 selon EVA. Sept patients, soit 18,92%, ont rapporté la notion de dyspnée et/ou de dysphonie.

II.1.3.4.2. Signes physiques

Une urticaire était présente dans 14 cas soit 37,84%.

Un état de collapsus a été noté chez 1 cas soit 2,7%.



Figure 9 : Angio-oedème des lèvres et paupières associé à une urticaire (dermatologie/IHS)



Figure 10: Angio-oedème de la face associé à une urticaire (Dermatologie/IHS)

II.1.3.4.3. Localisation de l'angio-œdème

Différentes localisations ont pu être trouvées chez nos patients. Cependant, des localisations multiples ont pu être retrouvées chez un même patient dans 14 cas soit 37,84%. Le tableau XIV indique l'effectif de cas pour chaque localisation. Le tableau XV montre le nombre de cas pour chaque localisation multiple trouvée.

Tableau XIV : Effectif de cas pour chaque localisation

	Localisation	Nombre de cas	Fréquence (%)
Partie supérieure du corps	Lèvres	16	43,24
	Langue	4	10,81
	Larynx	1	2,7
	Face	13	35,14
	Main	5	13,51
	Paupières	4	10,81
	Joues	1	2,7
	Lobule d'oreille	1	2,7
Partie inférieure du corps	Verge	2	5,41
	Pied	6	16,22



Figure 11 : Angio-œdème de la lèvre supérieure
(Dermatologie/IHS)



Figure 12 : Angio-œdème de la verge
(Dermatologie/IHS)

Tableau XV: Effectif de cas pour chaque localisation multiple

Association de localisation	Nombre de cas	Fréquence (%)
Face + pied	1	7,14
Face + main	1	7,14
Face + larynx	1	7,14
Face + lèvres	3	21,43
Lèvres + joues	1	7,14
Lèvres+ paupières	1	7,14
Lèvres +langue	1	7,14
Lèvres+ verge	1	7,14
Pied+main	2	14,29
Pied+lèvres	1	7,14
Pied+langue	1	7,14
Total	14	100

II.1.4. Aspects étiologiques

II.1.4.1. Examens complémentaires

❖ Les tests cutanés

Ils étaient pratiqués chez 14 patients soit 37,84% chez qui nous avons suspecté un terrain atopique. Il s'agissait des prick-tests respiratoires (aux pneumallergènes) qui étaient positifs chez 13 patients. Ces résultats étaient conformes aux données cliniques (existence d'équivalents atopiques) dans 8 cas

soit 21,62%. La répartition des tests positifs en fonction des pneumallergènes est illustrée dans le tableau XVI .

Tableau XVI: Répartition des tests positifs en fonction des pneumallergènes

Nature d'allergène	Nom d'allergène	Nombre de cas positif
Acariens	Dermatophagoïdes pteronyssinus	4
	Dermatophagoïdes farinae	7
Pollens	Armoise	2
	Bouleau	3
	Olivier	3
	Noisetier	5
	Ambroisie	2
	Cupressacee	3
	Graminées	3
Phanères d'animaux	Phanères de chien	3

Des aliments et des médicaments ont été testés vu leur suspicion d'incrimination dans la survenue de l'AO chez quelques patients. Il s'agissait de prick-tests dont la positivité a été évaluée par rapport à un témoin positif (Histamine). Les résultats sont présentés au tableau XVII.

Tableau XVII : Aliments et médicaments testés et leurs résultats

Nature du produit testé	Nombre de patient	Résultat du prick-test
Mayonnaise	1	Positif
Pâte d'arachide	1	Négatif
Célécoxib	1	Positif
Cotrimoxazole	1	Négatif

❖ **Examens biologiques**

- ✓ Un dosage des IgE spécifiques trophallergènes a été effectué chez 3 patients du fait d'une suspicion d'une allergie alimentaire. Chez un patient, il a montré une concentration élevée d'IgE spécifiques vis-à-vis du crabe. Chez un autre patient, il a montré une concentration modérée d'IgE spécifiques contre soja. Pour le troisième patient, le dosage n'a pas isolé d'IgE spécifiques trophallergènes.
- ✓ Un dosage de C1-inh pondéral et de fraction C4 du complément a été réalisé chez deux patients et s'est révélé normal dans les deux cas. Il s'agissait d'un enfant chez qui nous avons suspecté un AO héréditaire et un homme qui a présenté un AO suite à la prise d'IEC.

II.1.4.2. Etiologies

Parmi l'ensemble des cas recrutés, il y a eu 5 patients qui ont présenté un AO bradykinique suite à la prise d'ARAII dans un cas et suite à la prise d'IEC dans les quatre autres cas. Pour l'ARAII, la molécule responsable était le losartan avec un délai de survenu de 48h après la prise. Alors que pour les IEC, le ramipril était la cause chez 2 cas et le périndopril chez les 2 autres cas avec un délai de survenu entre 48 heures et 1 mois après la prise.

Pour les 32 cas restants, il s'agissait d'un AO histaminique dont l'étiologie a été précisée dans 19 cas soit 51,35% mais elle n'a été confirmée que dans 6 cas soit 16,21% ; et ceci soit par prick-test à l'aliment suspecté que nous avons effectué au cours de l'étude ou déjà antérieurement réalisé chez le patient soit par dosage des IgE spécifiques throphallergènes.

Aucune étiologie n'a pu être trouvée dans 13 cas soit 35,13%.

Le tableau XVIII indique la répartition des patients selon le type d'AO

Tableau XVIII: Répartition des malades selon le type d'angio-oedème

Type	Sous-type	Nombre de cas	Fréquence (%)
Histaminique	Allergique	12	32,43
	Pseudo-allergique	7	18,92
	« cause indéterminée »	13	35,14
Bradykinique	Médicamenteux (IEC, ARAII)	5	13,51
Total		37	100

II.1.5. Aspects thérapeutiques

Un traitement de crise a été prescrit chez 26 cas soit 70,27%. Il était à base d'anti-H1 seul (desloratadine) par voie orale chez 11 cas soit 29,73% pris pendant 7 à 10 jours, ou associé à une corticothérapie orale (bétaméthasone) de courte durée (5 jours) chez 13 cas soit 35,13%. Dans un cas, nous avons eu recours à un remplissage par 500 ml d'Hémacel avec 8 mg de Bétaméthasone par voie intraveineuse lente et anti-H1 par voie orale pendant 7 jours. Ces 25 cas ont présenté tous des AO histaminiques. La dose d'anti-H1 était de 5 mg par jour chez les adultes et entre 1,25 mg et 2,5 mg par jour chez les enfants. La dose de corticothérapie orale était de 0,1 mg/kg/jour pour les adultes et les enfants.

Dans tous les cas d'AO histaminique, on préconisait une éviction de l'agent responsable s'il a été suspecté.

La conduite à tenir devant les 5 cas d'AO bradykinique était la surveillance clinique et l'arrêt du traitement responsable. L'acide tranexamique a été prescrit chez 1 cas mais n'a pas été pris.

Un traitement de fond à base d'anti-H1 a été prescrit dans 8 cas d'AO histaminique pendant une durée allant de 1 mois à 1 mois et demi. Cette attitude était suite à la notion d'épisodes antérieurs dans 4 cas ou suite à la demande du patient lui-même dans 3 cas ou suite à la survenue de nouveaux épisodes dans 1 cas.



Figure 13a



Figure 13b

Figure 13a : Angio-oedème de la langue suite à la prise d'ARAII

Figure 13b : Régression spontanée de l'angio-oedème après arrêt d'ARAII
(Cardiologie/ Dantec)



Figure 14a



Figure 14b

Figure 14a : Angio-oedème des lèvres suite à la prise de paracétamol

Figure 14b : Régression de l'angio-oedème après traitement par anti-H1
(Cardiologie/Dantec)



Figure 15a



Figure 15b



Figure 15c

Figure 15a et 15b : Angio-oedème de la face sans facteur déclenchant identifié

Figure 15c : Régression après traitement anti-histaminique et corticoïde
(Dermatologie / Dantec)

II.1.6. Aspects évolutifs

L'évolution clinique était favorable chez 30 patients.

Les 7 autres cas ont présenté des récidives de crise d'AO à un mois de l'évolution de la maladie. L'aspect évolutif est illustré par le tableau XIX.

Tableau XIX: Répartition des patients selon le mode évolutif et le traitement prescrit

Evolution	Traitement prescrit	Effectif	Fréquence (%)
Favorable	Anti-histaminique	8	21,62
	Anti-histaminique + corticoïde	11	29,73
	Abstention	11	29,73
Récidive	Anti-histaminique	3	8,11
	Anti-histaminique + corticoïde	3	8,11
	Abstention	1	2,7
Total		37	100

II.2. Etude analytique

II.2.1. Relation entre délai de consultation et sexe

Dans notre étude, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les délais de consultation et le sexe ($p = 2,19$)

Tableau XX : Relation entre les délais de consultation et le sexe

Sexe	Délai de consultation				Total
	Moins de 24h	[24h,48h[[48h,72h[Plus de 72h	
Hommes	8	1	0	5	14
Femmes	8	3	1	11	23
Total	16	4	1	16	37

II.2.2. Relation entre les facteurs déclenchant et le sexe :

Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre les facteurs déclenchant et le sexe ($p \geq 0,05$).

Ces résultats sont répertoriés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Relation entre facteurs déclenchant et sexe

Facteur déclenchant		Sexe		P	IC
		Masculin	Féminin		
Arachide	Oui	0	2	0,189	-
	Non	14	21		
Œuf	Oui	0	2	0,189	-
	Non	14	21		
Poisson bleu	Oui	1	5	0,144	0,3759- 34,6918
	Non	13	18		
Poulet	Oui	0	1	1	-
	Non	14	22		
Sel	Oui	1	0	0,189	-
	Non	13	23		
Nems*	Oui	1	0	0,189	-
	Non	13	23		
AINS	Oui	1	3	0,321	0,1826- 20,8283
	Non	13	20		
Paracétamol	Oui	1	1	0,378	-
	Non	13	22		
IEC	Oui	2	2	0,316	0,0711-4,5941
	Non	12	21		
ARAII	Oui	0	1	0,311	-
	Non	14	23		
Effort physique	Oui	2	0	0,378	-
	Non	13	23		

* : Plat asiatique originaire du Vietnam à base de galette de riz et viande hachée

II.2.3. Relation entre type d'angio-oedème et urticaire :

Dans notre étude, il existait une relation statistiquement significative entre type d'AO et urticaire ($p = 0,03$). Tous les cas d'urticaire correspondaient à des patients ayant présenté un AO histaminique comme c'est illustré au tableau XXII.

Tableau XXII : Relation entre urticaire et type d'angio-oedème

Type angio-oedème	Urticaire		Total
	Oui	Non	
Histaminique	14	18	32
Bradykinique	0	5	5
Total	14	23	37

II.2.4. Relation entre type d'angio-oedème et l'évolution à un mois :

Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre la nature de l'évolution clinique à un mois et le type d'AO ($p = 0,16$).

Tableau XXIII : Relation entre l'évolution à 1 mois et le type d'angio-oedème

Type d'angio-oedème	Evolution à 1 mois		Total
	Favorable	Récidive	
Histaminique	25	7	32
Bradykinique	5	0	5
Total	30	7	37

II.2.5. Relation entre délai de consultation et « premier épisode »

Dans notre étude, il n'existait pas de relation statistiquement significative entre délai de consultation et « premier épisode » ($p = 3,01$)

Tableau XXIV : Relation entre délai de consultation et « premier épisode »

Premier épisode	Délai de consultation				Total
	Moins de 24h	[24h,48h[[48h,72h[Plus de 72h	
Oui	10	3	0	3	16
Non	6	1	1	13	21
Total	16	4	1	16	37

DISCUSSION

I. Apport de ce travail

Afin de réaliser notre étude, nous avons recruté durant une période de six mois tout patient atteint d'AO vu aux services de dermatologie de l'HALD et de l'IHS et au service de cardiologie de l'HALD. Initialement, l'étude devait se dérouler aussi au service de dermatologie du centre hospitalier d'enfant Albert Royer, aux services de gynécologie-obstétrique de l'HALD et de l'IHS, au service de néphrologie de l'HALD et au service d'endocrinologie de l'Hôpital Abass Ndao ; et ceci pour viser un grand échantillon. Mais nous n'avons pas eu de cas au niveau de ces sites.

Notre étude a pu déterminer les particularités épidémio-cliniques, étiologiques et thérapeutiques de l'AO à Dakar.

I.1. Représentativité

Durant une période de 6 mois, nous avons colligé 37 cas atteints d'AO. Notre population d'étude, n'est certainement pas représentative de tous les malades atteints d'AO et consultant dans la région de Dakar car il existe d'autres dermatologues à Dakar en particulier dans des structures de santé périphérique et en pratique libérale qui accueillent un grand nombre de malades atteints d'affections dermatologiques. Toutefois, la majorité des patients consultent au niveau des deux principales structures de prise en charge des affections dermatologiques.

I.2. Les Biais

Les biais retrouvés dans notre étude étaient les suivants :

- Biais de recrutement : Certains médecins non dermatologues méconnaissaient l'AO du fait sa rareté ce qui était à l'origine de cas sous-diagnostiqués et par suite non recrutés.

- Biais dans la réalisation des examens complémentaires : Nous n'avons pas pu bénéficier de la batterie des allergènes respiratoires que vers la mi-Juin. Par ailleurs, la période longue s'étalant entre le recrutement de certains malades et le début des tests a été à l'origine de leur non-réalisation chez ces malades par défaut de disponibilité pour diverses causes. Le dosage de C1-inh pondéral et fonctionnel n'a pas pu être réalisé chez 4 patients vu le coût élevé de cet examen. Il en était de même pour le dosage des IgE spécifiques qui devrait être réalisé chez 21 patients. Les intradermo-réactions, en cas de médicament incriminé, n'ont pas été faites par crainte de survenue de réaction anaphylactique en absence de plateau technique de réanimation.

II. Limites de notre travail

Elles étaient :

- Non-respect des rendez-vous de contrôle
- La rareté des études cliniques sur le sujet « Angio-oedème »
- La petite taille de l'échantillon qui a influé sur l'étude analytique rendant la puissance statistique faible.

III. Discussion de nos résultats

III.1. Les aspects épidémiologiques

Durant notre période d'étude, la prévalence de l'AO était estimée à 0,28%. Ceci montre qu'il s'agissait d'une pathologie rare comme ce qui est rapporté dans la littérature. Selon Hacard et al. [2] et Faisant et al. [37], l'incidence de l'AO dans la population générale a été estimée à 0,05%. En fait, le nombre réel de cas pourrait bien être plus élevé puisque certains malades ne consultaient pas à cause du caractère spontanément régressif de l'AO. Selon James et al. [13], la fréquence de l'AO reste difficile à déterminer du fait de la rareté des études cliniques portant sur cette pathologie.

Dans notre étude, nous avons eu plus de cas aux services de dermatologie (32 cas soit 86,48%). En effet, à part la méconnaissance de certains médecins non dermatologues de cette pathologie et la rareté de la maladie, ceci peut s'expliquer par l'atteinte fréquente de la peau en cas d'AO. Mais il arrive parfois que nous assistons à une atteinte extra-cutanée. En effet, d'après la littérature [4], parfois les patients consultaient au niveau d'un service de chirurgie pour douleur abdominale et par la suite, 14% à 37% d'entre eux subissaient des laparotomies « blanches » alors qu'il s'agissait d'un AO intestinal non diagnostiqué. En effet, les crises abdominales précèdent les œdèmes périphériques dans un quart des cas surtout lors des AO bradykiniques [9].

Nos patients étaient relativement jeunes, avec un âge moyen de 38,51 ans dont la tranche d'âge de 40 à 50 ans était la plus représentative. Ce résultat était similaire à celui trouvé par Kulthan et al. [38] en Thaïlande (39,4 ans). Par contre, dans la série de Faisant et al. [37], la moyenne d'âge était plus élevée à 50 ans. Une prédominance féminine a été notée dans notre série avec un sex-ratio de 0,6. Cette prévalence élevée chez le sexe féminin a été rapportée par Kulthan et al. [38] avec un sex-ratio à 0,28 et par Zingale et al. [39] avec un sex-ratio à 0,64. Elle peut être expliquée par le fait que les femmes avaient plus tendance à consulter pour AO vu le facteur hormonal surajouté [19].

Dans notre étude, les élèves et étudiants, notamment de sexe féminin (58,33%) étaient plus atteints dans notre série avec un pourcentage de 32,43%. Ce résultat paraît sans explication. Mais certaines professions pourraient engendrer un AO physique lié au changement de température ou de pression [6].

L'absence d'antécédents familiaux d'AO chez nos patients paraît un résultat logique et attendu vu que l'AO héréditaire est très rare et nous n'avons pas eu de cas de ce type d'AO. En effet, selon Du-Thanh et al. [22], la prévalence des AO héréditaires étaient estimée entre 1/10 000 et 1/50 000 sans prédominance ethnique.

Dans notre étude, nous avons trouvé 3 cas diabétiques et 6 cas hypertendus. Parmi eux, nous avons noté 4 patients sous IEC. De ce fait, ces derniers constituaient des terrains à risque de développer un AO.

III.2. Les aspects cliniques

Dans notre série, l’œdème cutané a constitué souvent le motif de consultation avec une fréquence à 72,97%. Pour le délai de consultation, nous avons constaté qu’il était de moins de 24 heures chez 43,24% des cas (n=16). Ceci pourrait être lié à la gêne et l’anxiété du patient lors d’un premier épisode. Par contre, pour un même effectif (n=16), ce délai était de plus de 72 heures. Nous pensons qu’il pourrait s’agir du groupe de patients qui ont déjà présenté des épisodes d’AO auto-résolutifs. Nous n’avons pas trouvé une relation statistiquement significative entre délai de consultation et « premier épisode ».

Nous avons remarqué que l’anti-histaminique était le traitement le plus utilisé (45,95%) lors des crises antérieures avec une efficacité à 100%. Mais cette efficacité relative dans les AO bradykiniques n’était pas en relation avec le traitement anti-H1 lui-même mais plutôt en rapport avec le caractère spontanément régressif de l’AO.

Dans notre étude, les aliments ont été les plus incriminés comme facteur déclenchant de l’AO (35,13%, 13 cas). Les médicaments occupent la deuxième position (29,73%, 11 cas). Ce résultat est similaire à celui trouvé par Kulthan et al. [38].

Le prurit était le signe prédominant dans notre série et celle de Kulthan et al.[38] , présent respectivement chez 11 malades soit 29,73% et chez 62 malades soit 59%. Ceci peut s’expliquer par la libération d’histamine puisque l’AO histaminique était le plus fréquent dans notre étude.

Dans notre étude, 7 patients soit 18,92% ont rapporté la notion de dyspnée et/ou de dysphonie en signalant leur régression depuis le début de l’installation de la

crise. En fait, ces signes pouvaient témoigner d'une atteinte laryngée qui pouvait mettre en jeu le pronostic vital du patient [1, 51]. Nous avons demandé à ces patients de reconsulter en urgence si recrudescence de ces signes.

La fréquence de l'urticaire était de l'ordre de 37,84%, elle est similaire à celle trouvée par Kulthan et al. [38] et Zingale et al.[39] avec fréquence égale à 40% chacun. Dans notre étude, nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre urticaire et type d'AO. En effet, l'urticaire est considérée comme une caractéristique clinique de l'AO histaminique ; elle est généralement absente lors des AO bradykiniques [2, 6, 10]. Mais récemment, cette hypothèse a été infirmée et il a été démontré la possibilité de présence d'une urticaire lors d'AO bradykiniques secondaires à la prise d'œstrogène [57].

L'état de collapsus, rencontré dans notre étude, était suite à la prise d'ibuprofène. Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé une prédominance d'une molécule par rapport à une autre dans la survenue de l'angio-œdème. Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont incriminés car il y a souvent des réactions croisées entre eux et il s'agit souvent de réactions non allergiques [55,56].

En ce qui concerne la topographie, nous avons noté une atteinte de la partie supérieure du corps par rapport à la partie inférieure avec une atteinte préférentielle des lèvres en premier lieu suivie de celle de la face. Selon Javaud et al. [58], un œdème laryngé peut compliquer une atteinte de la face ou de la langue dans 30% des cas si celle-ci n'est pas traitée. Dans le tableau XXIV, nous rapportons une comparaison de fréquence de quelques localisations retrouvées dans la littérature.

Tableau XXV : Comparaison de fréquences de quelques localisations

Auteur	Kulthanan et al. [37]	Faisant et al. [36]	Notre étude
Lèvres	43 (41%)	-	16 (43,24%)
Face	101 (96,2%)	25 (81%)	13 (35,14%)
Langue	3 (2,9%)	9 (29%)	4 (10,81%)
OGE	1 (1%)	5 (16,1%)	2 (5,41%)

Nous avons retrouvé 14 cas ayant eu une localisation multiple de l'AO. Le risque clinique en cas d'une telle situation n'a pas été signalé dans la littérature. C'est surtout l'atteinte laryngée qui constitue la gravité de la crise [4, 9, 20].

III.3. Les aspects étiologiques

Différentes étiologies étaient identifiées. L'AO histaminique était le type le plus fréquent avec un pourcentage de 86,49%. Ceci concordant avec les résultats de Kulthanan et al. [38] avec une fréquence à 65,7%. Dans une étude canadienne, Zingale et al. [39] ont trouvé un résultat similaire mais avec une fréquence moins importante égale à 49%.

La cause la plus fréquente était l'allergie (32,43%), puis en deuxième lieu la pseudo-allergie (18,92%). Dans la littérature, Boccon-Gibod et al. [3] affirment que les AO non allergiques sont de loin les plus fréquents. Donc notre résultat reste à être confirmé par d'autres études avec échantillon de plus grande taille.

La cause n'a pas été identifiée dans 13 cas d'AO histaminique soit 40,63%. Ceci est en accord avec les données de la littérature [54]. En effet, Knani et al. [17] trouvaient que la cause était inconnue dans 50% des AO histaminiques. Mais nous signalons que dans notre étude, ce résultat s'explique par le défaut d'exploration paraclinique chez ces patients à cause du coût élevé de l'examen.

Pour cela, nous avons préféré attribuer le terme d'AO histaminique de « cause indéterminée » pour ces 13 cas.

Les AO bradykiniques ont été relativement rares avec un pourcentage égal à 13,51% soit 5 cas. Ceci paraît en accord avec les données de la littérature d'après Du-Thanh et al. [22] qui affirmaient cette rareté sans donner de chiffre. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été responsables dans 4 cas soit 10,81% de l'effectif total (2 cas avec ramipril et 2 cas avec périndopril). Roussel [40] et Rasmussen et al. [47] ont trouvé respectivement 11% et 14,3% des cas d'AO qui étaient secondaires aux IEC. En fait, le pourcentage élevé (10,81%) que nous avons trouvé peut s'expliquer par le phototype foncé qui constituait un facteur de risque comme il a été montré dans la littérature [5, 40, 41, 42, 45]. En Afrique subsaharienne, les réactions médicamenteuses entre autre l'AO sont devenues plus fréquentes et surtout chez les sujets âgés à cause de l'augmentation de consommation de certains médicaments [51, 52]. Selon Cupido et al. [7], ils ont rarement trouvé des cas d'AO secondaire à la prise de ramipril ou périndopril. C'est surtout l'enalapril qui était en cause sans donner de fréquence exacte.

Les prick-tests respiratoires ont été pratiqués seulement chez 14 patients soit 37,84%. L'atopie a été confirmée chez 13 patients dont 8 présentaient des équivalents atopiques. Les 5 autres cas avaient rapporté à l'interrogatoire la notion d'intervalle court de l'ordre de 1 heure entre l'exposition à un agent responsable et l'installation de l'AO. Selon Mathelier-Fusade [11], bien que la responsabilité allergique d'une urticaire soit une éventualité peu fréquente (5-10% de l'ensemble des urticaires aigues et chroniques confondues), il est essentiel de considérer une urticaire aigue comme potentiellement d'origine allergique, afin d'éarter un risque potentiel ultérieur d'anaphylaxie en cas de réintroduction de l'allergène.

Le dosage des IgE spécifiques trophallergènes nous a permis de confirmer une allergie alimentaire chez deux patients atopiques.

Dans deux cas, la nature allergique a été confirmée par des prick-tests avec des produits natifs : mayonnaise et célecoxib. En fait, les aliments natifs sont généralement à préférer aux tests avec des allergènes commerciaux du fait de leur meilleure sensibilité [11]. Mais dans notre étude, il paraît parfois difficile puisque le patient ne disposait pas souvent du produit suspect.

Le dosage pondéral du C1-inh et C4 a été réalisé chez deux patients avec résultats normaux. Il s'agissait dans le premier cas d'un enfant âgé de 7 ans qui a fait des récidives espacées d'AO ce qui nous a amené à penser à l'éventualité d'AO héréditaire devant l'âge (entre 5 et 11 ans) malgré l'absence d'antécédents familiaux comme il a été démontré dans la littérature [43, 49]. Dans le deuxième cas, l'AO était suite à la prise d'IEC. Dans ce cas, il fallait doser le C1-inh car il fallait éliminer un AO acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la prise d'IEC [30].

III.4. Les aspects thérapeutiques

Un anti-H1 (desloratadine) par voie orale a été prescrit chez 25 cas soit 67,56%. Ce traitement a été associé à une corticothérapie orale (bétaméthasone) chez 13 cas soit 35,13%. La dose d'anti-histaminique utilisée était conforme aux recommandations consensuelles [12, 44, 48].

Pour le cas de collapsus, l'adrénaline devait être utilisée selon la littérature [3, 45, 46] mais elle n'était pas disponible en urgence. Nous avons eu recours à un remplissage avec 500 ml d'Hémacel et administration de 8 mg de bétaméthasone en intraveineux en plus de l'anti-H1 par voie orale.

Parmi les cas d'AO bradykinique, 3 cas ont été vus après rétablissement de leur état clinique. Le 4^{ème} cas était sans gravité clinique. Pour le dernier cas, un

traitement à base d'acide tranexamique a été prescrit à la dose de 2 g par jour en deux prises devant l'atteinte de la langue qui pouvait être à l'origine d'une asphyxie. Cependant, ce traitement n'a pas été pris par la patiente pour des raisons non précisées.

III.5. Les aspects évolutifs

Après un suivi de 1 mois, l'évolution était favorable chez 30 patients soit 81,08%. Les 7 autres cas ont présenté des récidives de crise d'AO à un mois de l'évolution de la maladie. Ceci était à cause de l'absence d'éviction de l'agent responsable dans 2 cas malgré sa suspicion ou défaut d'identification de l'agent responsable dans 5 cas. En effet, les mesures d'éviction paraissaient difficiles à appliquer dans certaines situations. Lors des AO histaminiques, l'évolution favorable constitue dans la plupart des cas la règle après éviction de l'agent responsable et prise d'anti-H1 [2]. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre la nature de l'évolution clinique à 1 mois et le type d'AO ($p>0,05$) vu la faible taille de l'échantillon.

Pour le cas de collapsus, une surveillance clinique et hémodynamique était faite pendant 4 heures avec début d'évolution clinique favorable au bout de 1 heure.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'AO est une pathologie rare dont la prise en charge doit être connue par tout médecin mais surtout les dermatologues, les cardiologues, les gynécologues, les néphrologues et les endocrinologues ; et ceci du fait qu'elle peut mettre en jeu le pronostic vital lors d'une atteinte laryngée ou lors d'un choc anaphylactique. On distingue essentiellement les AO histaminiques et les AO bradykiniques. Chacune de ces classes reconnaît plusieurs étiologies. Mais parfois la cause reste inconnue. La prise en charge thérapeutique demeure empirique basée sur des consensus d'experts. En Afrique subsaharienne, peu d'études ont été faites. Et au Sénégal, nous n'avons pas trouvé de travaux scientifiques concernant ce sujet. Ceci a motivé notre travail dont l'objectif était de préciser les aspects épidémio-cliniques, étiologiques et thérapeutiques de l'AO à Dakar.

Pour ce faire, nous avons mené une étude descriptive et analytique du 01 Mars 2017 au 31 Août 2017 dans les services de Dermatologie de l'IHS, de l'HALD et le service de cardiologie de l'HALD. Nous avons inclus tous les malades qui consultaient pour un AO et qui acceptaient de participer à l'étude.

Les données socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire, puis étaient saisies sur le logiciel Epi-info 7. L'analyse statistique était effectuée aussi à l'aide de ce logiciel. Le test de Khi-deux et le test de Fischer étaient utilisés avec un degré de significativité $p<0.05$.

Nous avons inclus 37 malades dont la fréquence hospitalière était de 0,28 %. L'âge moyen de nos patients était de 38,51 ans avec des extrêmes allant de 6 ans à 80 ans. Le sex-ratio était de 0,6.

L'AO histaminique était le type prédominant avec une fréquence égale à 86,48% (n=32). La cause allergique était présente dans 32,43% (n=12). Nous avons incriminé la pseudo-allergie dans 18,92% (n=7). Durant notre étude, 13

cas n'ont pas bénéficié d'exploration paraclinique. Par conséquent, nous les avons considérés comme étant atteints d'AO histaminique « de cause indéterminée ».

Nous avons retrouvés 5 cas d'AO bradykinique soit 13,51%. Ils étaient d'origine médicamenteuse suite à la prise d'IEC dans 4 cas et ARAII dans 1 cas.

Différents facteurs déclenchant ont été identifiés : alimentaires dans 35,13% (n=13), médicamenteux dans 29,73% (n=11) et effort physique dans 5,4% (n=2). Nous avons constaté différentes localisations avec une prédominance des lèvres (43,24% ; n=16). Une localisation multiple de l'AO a été notée dans 37,84% (n=14).

L'urticaire était présente chez 14 patients soit 37,84% ayant eu tous un AO histaminique. Nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre urticaire et type d'AO. Un état de collapsus a été noté chez un cas.

Des prick-tests étaient positifs chez 13 cas avec concordance clinique dans 8 cas. Le dosage des IgE spécifiques trophallergènes nous a permis de mettre en évidence une allergie alimentaire chez 2 patients. Le dosage pondéral de C1-inh, effectué chez 2 patients, était normal.

Pour les cas d'AO histaminiques, le traitement était à base d'anti-H1 seul dans 29,73% (n=11) ou associé à une corticothérapie orale dans 35,13% (n=13). Nous avons eu recours à un remplissage par macromolécules (500ml) associé à une corticothérapie intraveineuse (8 mg de bétaméthasone) et un anti-H1 par voie orale chez 1 cas ayant présenté un collapsus.

Pour les cas d'AO, l'attitude thérapeutique consistait à un arrêt du traitement responsable et une surveillance clinique dans les 5 cas.

L'évolution clinique à 1 mois était favorable dans 81,08% (n=30). Les récidives ont été notées dans 18,92% (n=7) qui ont présenté tous des AO histaminiques.

Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre nature de l'évolution à 1 mois et type d'AO ($p>0,05$).

Au terme de notre étude et au vu des résultats, nous formulons quelques recommandations:

- Informer les médecins en particulier les non-dermatologues de la pathologie et assurer une collaboration entre dermatologues et médecins généralistes, cardioluges, néphrologues, gynécologues, diabétologues pour améliorer la prise en charge de l'AO.
- Pour les patients connus allergiques et/ou sous traitement au long cours surtout de type IEC et ARAII, leur demander de consulter en urgence lors de l'apparition d'un œdème localisé d'autant plus s'il est spontanément régressif, récidivant et ne pas le négliger.
- Faire une enquête et prise en charge familiale, en cas d'AO héréditaire, par un dépistage des sujets même asymptomatiques. Une enquête familiale clinique, biologique et génétique doit être réalisée autant que possible.
- Réaliser des études épidémiologiques multicentriques étendues à l'ensemble des hôpitaux et sur une période plus longue, pour mieux apprécier les caractères épidémiologiques et cliniques de l'AO.

REFERENCES

1. Wuthrich B.

Angioedèmes: rarement d'origine allergique.

Forum Med Suisse 2012 ; 7 : 138-43.

2. Hacard F, Nosbaum A, Bensaid B, Nicolas JF, Augey F, Goujon C et al.

Angio-œdème histaminique et urticaire chronique.

Presse Med 2015 ; 44 : 37- 42.

3. Boccon-Gibod I, Bouillet L.

Les angiœdèmes dans l'urticaire.

Ann Dermatol Venereol 2014 ; 141 : S586-S595.

4. Floccard B, Javaud N, Crozon J, Rimmelé T.

Prise en charge en urgence des angiœdèmes bradykiniques.

Presse Med 2015 ; 44 : 70- 77.

5. Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Andrejak M, Massy ZA.

Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans).

Nephrol Ther 2007 ; 3 : 89-95.

6. Petitpierre S, Bart P-A, Spertini F, Leimgruber A.

Multiples étiologies de l'angiœdème.

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1030-8.

7. Cupido C, Rayner B.

Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril.

S Afr Med J 2007 ; 97 (4) : 244-5.

8. Agne P S.

Œdème angio-neurotique héréditaire à propos de 3 cas.

Mémoire pour obtenir DES : Pneumologie : 2012.

9. El Mesbahi S.

Urticaires chroniques à propos de 35 cas colligés à Dakar.

Mémoire pour obtenir CES : Dermatologie-vénérérologie : 2004 ; 16.

- 10.** Boccon-Gibod I.
Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique ?
Rev Fr Allergol 2012 ; 52 : 327-332.
- 11.** Matheler-Fusade P.
Place du bilan allergologique dans l'urticaire.
Ann Dermatol Venereol 2014 ; 141: S565-S569.
- 12.** Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z et al.
The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update.
Allergy 2014; 69 (7) : 868-887.
- 13.** James C, Bernstein JA.
Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema.
Expert Opin Pharmacother 2017 ; 18 (3) : 253-262.
- 14.** Lang DM.
Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/ angioedema.
Allergy Asthma Proc 2014 ; 35 (1) : 10-6.
- 15.** Morissetta M, Drouetb C, Beaudouina E, Luyasua S , Codreanua F, Petit N et al.
Les anti-leucotriènes : un nouveau traitement de l'angioedème récidivant idiopathique ? A propos de 25 cas traités par Montelukast.
Rev Med Interne 2010 ; 31 : S35-S83.
- 16.** Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP.
How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine vers PRN and quality of life.
Allergy 2009 ; 64(4) : 605-12.
- 17.** Kanani A, Schellenberg R, Warrington R.
Urticaria and angioedema.
Allergy Asthma Clin Immunol 2011 ; 7 (1) : S9.
- 18.** Grigoriadou S, Longhurst HJ.
Clinical immunology review series : An approach to the patient with angioedema.
Clin Exp Immunol 2009 ; 155 (3) : 367-77.

- 19.** Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C.
Les angioédèmes bradykiniques héréditaires ou acquis.
Rev Med Interne 2011 ; 32 : 225-231.
- 20.** Laurent J, Guinnepain M-T, Dragon-Durey M-A, Frémeaux-Bacchi V.
Angio-oedème héréditaires et acquis par déficit en C1 inhibiteur.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-485-A-10, 2007.
- 21.** Boccon-Gibod I, Bouillet L.
Les angioédèmes bradykiniques: stratégie thérapeutique en 2013.
Rev Fr Allergol 2013 ; 53 : 195-200.
- 22.** Du-Than A, Raison Peyron N, Guillot B.
Les angioédèmes à bradykinine.
Ann Dermatol Venereol 2011 ; 138 : 328-335.
- 23.** Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau C-A, Javaud N.
Angioédèmes bradykiniques médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et autres traitements).
Presse Med 2015 ; 44 : 43-47.
- 24.** Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D,
Boccon-Gibod I et al.
Prise en charge des angioédèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angioédèmes.
Rev Med Interne 2013 ; 34 : 209-213.
- 25.** Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M.
Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders : a tight relationship
Crit Rev Oncol Hematol 2013 ; 87 (3) : 323-332.
- 26.** Fain O, Gobert D, Khau C-A, Mekinian A, Javaud N.
Angioédèmes bradykiniques acquis non médicamenteux.
Presse Med 2015 ; 44 : 48-51.

- 27.** Martin L, Giard C, Drouet C.
Angio-œdème héréditaire sans déficit en C1inh (inhibiteur de la C1 estérase).
Images dermatol 2008 ; 1 : 12-14.
- 28.** Defendi F, Charignon D, Drouet C, Ponard D.
Diagnostic biologique des angioedèmes à kinines.
Feuill Bio 2015 ; 324 : 1-10.
- 29.** Defendi F, Charignon D, Ghannam A.
Exploration biologique des angioedèmes à kinine.
Ann Dermatol Venereol 2015 ; 142 : 163-169.
- 30.** Hermans C, Lambert C.
L'angio-œdème héréditaire. Mécanisme, diagnostic et prise en charge.
Louvain Med 2015 ; 134(4) : 144-152.
- 31.** Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, Reshef A, Porebski G, Stobiecki M et al.
Recombinant human-C1inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks.
J Allergy Clin Immunol Pract 2015 ; 3(3) : 417-23.
- 32.** Longhurst HJ.
Kallikrein Inhibition For Hereditary Angioedema.
N Engl J Med 2017 ; 376(8) : 788-789.
- 33.** Farkas H, Varga L.
Ecallantide is a novel treatment for attacks of hereditary angioedema due to C1inhibitor deficiency.
Clin cosmet Investig Dermatol 2011 ; 4 : 61-68.
- 34.** Bouillet L, Boccon-Gibod I.
L'angioedème héréditaire en questions. 1ère édition.
Grenoble : Phase 5 ; 2010.
- 35.** Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF.
Effet de l'arrêt des corticoids au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades).
Ann Dermatol Venereol 2008 ; 135 : 21-25.

- 36.** Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK et al.
2015 update of the evidence base : World Allergy Organisation anaphylaxis guidelines.
World Allergy Organ J 2015 ; 8(1) : 32.
- 37.** Faisant C, Boccon-Gibod I, Mansard C, Dumestre Perard C, Pralong P, Chatain C et al.
Idiopathic histaminergic angioedema without wheals : a case series of 31 patients.
Clin Exp Immunol 2016 ; 185(1) : 81-85.
- 38.** Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkool K, Jongjarearnprasert K.
Angioedema: clinical and etiological aspects.
Clin Dev Immunol 2007 ; 2007 : 1-6.
- 39.** Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi et al.
Angioedema without urticaria : a large clinical survey.
CMAJ 2006 ; 175(9) : 1065-1070.
- 40.** Roussel R.
Angio-œdème, bloqueurs du système rénine-angiotensine et inhibiteur de la DPP-4 : vigilance.
La lettre du cardiologue 2011; 446 : 16-20.
- 41.** Triggianese P, Guarino MD, Pellicano C, Borzi M, Greco E, Modica S et al.
Recurrent Angioedema: Occurrence, Features, and Concomitant Diseases in an Italian Single-Center Study.
Int Arch Allergy Immunol 2017 ; 172 : 55-63.
- 42.** Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J
Angioedema in the emergency department : a practical guide to differential diagnosis and management.
Int J Emerg Med. 2017 ; 10(1) : 1-11.
- 43.** Pagnier A.
L'angio-œdème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique.
Presse Med 2015 ; 44 : 89-95.

- 44.** Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F. The diagnosis and management of acute and chronic urticarial: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133(5): 1270-1277.
- 45.** Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and diabetic medication that cause bradykinin-mediated angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 ; 5(3) : 610-615.
- 46.** Busse PJ, Smith T. Histaminergic angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017 ; 37(3) : 467-481.
- 47.** Rasmussen ER, Buchwald CV, Wadelius M, Prasad SC, Kamaleswaran S, Ajgeiy KK et al. Assessment of 105 Patients with Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor Induced Angioedema. *Int J Otolaryngol* 2017 ; 2017: 1-7.
- 48.** Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016 ; 26(4) : 212-21.
- 49.** Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients wth hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017 ; 72(2) : 300-313.
- 50.** Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 ; 51(2) : 162-169.
- 51.** Berhe DF, Juhlin K, Star K, Beyene KG, Dheda M, Haaijer-Ruskamp FM, Taxis K et al. Adverse drug reaction reports for cardiometabolic drugs from sub-Saharan Africa: a study in vigeoBase. *Trop Med Int Health* 2015 ; 20(6) : 797-806.
- 52.** Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int* 2017 ; 114(29-30) : 489-496.

- 53.** Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemin WA, Edelman J, Williams-Herman D et al.
Safety of a C1inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema.
Allergy Asthma Proc. 2017 ; 38(3) : 216-221.
- 54.** Faisant C, Du Thanh A, Mansard C, Deroux A, Boccon-Gibod I, Bouillet L.
Idopathic non histaminergic angioedema: successful treatment with Omalizumab in five patients.
J Clin Immunol. 2017 ; 37(1) : 80-84.
- 55.** Leimgruber A.
Les réactions allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 100-103.
- 56.** Magnan A.
Allergies aux AINS
Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 10S66-10S69.
- 57.** Giard C, Nicolie B, Drouet M, Lefebvre-Lacoeuille C, Le Sellin J, Bonneau JC et al.
Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria.
Dermatology 2012 ; 225(1) : 62-69.
- 58.** Javaud N, Fain O, Martin L.
Angio-oedèmes bradykiniques.
Rea 2013 ; 22 : 449-454.

ANNEXES

Annexe I : Fiche d'enquête

LES ASPECTS EPIDEMIO-CLINIQUES, ETIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'ANGIO-OEDEME A DAKAR

Date :

Iconographie n°

I- ETAT CIVIL

Prénom Nom

Age:

Sexe: masculin Féminin

Statut matrimonial :

Marié Monogame Polygame
Célibataire Divorcé Veuf

Nombre d'enfants :

Niveau de scolarisation : Oui Non

Français : Primaire Secondaire Supérieur

Arabe : Primaire Secondaire Supérieur

Profession :

Niveau socio-économique : Elevé Moyen Bas

Adresse :

Téléphone :

II- MOTIF DE CONSULTATION :

Patient référé lui-même Ancien malade suivi pour angio-œdème
Œdème cutané Œdème muqueux Prurit Autre :

III- ANTECEDENTS

Personnels :

III.1. Médicaux :

-Comorbidités :

Diabète HTA Maladie auto-immune Hémopathie Aucune

Autre terrain :

-Prise médicamenteuse au long cours : IEC ARAII AINS Autre Lequel

-Terrain atopique: oui non Equivalent d'atopique :

III.2. Chirurgicaux : non oui préciser :

Familiaux : Atopie Cas similaire RAS

 Consanguinité chez les parents

 Maladie auto-immune

Habitudes et mode de vie :

Type d'habitation : villa Appartement Autre
Tabac Alcool Notion d'animaux dans l'entourage

IV. CLINIQUE

1. Histoire de la maladie:

- Age de début de la maladie :
- Facteur déclanchant : Exposition à un allergène Si oui, lequel : ..
Infection ORL
Stress émotionnel Fatigue
Prise médicamenteuse Nature : délai de survenue...
Pilule Oestrogénothérapie substitutive
Menstruations Grossesse
Traumatisme Intervention chirurgicale
Effort physique
Autre Lequel :
- Localisation : Sphère ORL Larynx Langue Lèvres
Face Main Pied Articulation
OGE Abdomen Paupières Autre
- Prodromes : fatigue malaise anxiété irritabilité Aucun
- Mode de début : Prurit Papules érythémateuses
Placard érythémateux sensation de tension douloureuse
- Fréquence des crises : Durée de la crise :
- Délai diagnostique (entre premier épisode et diagnostic) :
- Traitement pris lors de la crise: corticothérapie Autre
- Antihistaminique
- Adrénaline intra-veineuse
- Aucun
- Effet : Amélioration : oui non
- Délai de consultation/dernière crise :

2. Examen physique :

- **Signes généraux :**
- Constantes : Poids : Taille : Température : TA :
- Etat général : Bon Assez bon Mauvais
- **Signes dermatologiques :** urticaire : oui non

Œdème : blanc mou indolore érythémateux

symétrique asymétrique Autre

• **Signes respiratoires :**

Dysphonie Dysphagie Toux Dyspnée Sa gravité :

Autre Aucun

• **Signes digestifs :**

Douleur abdominale Si oui ; EVA : supérieur à 5 inférieur à 5 valeur...

Arrêt matières et gaz vomissement diarrhée Ascite

Autre Aucun

V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Résultat des prick-tests si fait :

Dosage IgE spécifiques trophallergènes Résultat :

Dosage pondéral du C1-inhibiteur : normal diminué non fait

Dosage fonctionnel du C1-inhibiteur : normal diminué non fait

Taux C4 : normal diminué non fait

Taux C1q : normal diminué non fait

Mutation facteur XII : oui non non fait

Autres examens :

VI. DIAGNOSTIC

Diagnostic retenu :

VII. TRAITEMENT

Mesures d'éviction Arrêt du traitement responsable Lequel

Traitement de crise : Anti-histaminique corticoïde Adrénaline Autre :

Icatibant Concentré de C1-inh Acide tranexamique

Traitement de fond : Anti-histaminique Corticoïde Autre :

Acide tranexamique danazol Concentré de C1-inh

Evolution : à 7j :

à 15j :

à 30j :

Guérison Persistance Séquelles Récidives Perdu de vue