



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2012

N°3855

THESE

Pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

ETIENNE STEPHANIE

Né le 09/02/1985 à Troyes (10)

LA PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS ATTEINTS D'ANGIÖDÈME HEREDITAIRE PAR DEFICIT EN C1-INHIBITEUR

Présentée et soutenue publiquement le 27/01/2012

Examinateurs de la thèse :

<u>Pr AMBROSINI Pascal</u>	Professeur des universités	Président
Pr KANNY Giselle	Professeur des universités	juge
Dr BRAVETTI Pierre	Maître de conférence des Universités	Juge
Dr BISSON Catherine	Maître de conférence des Universités	Juge
Dr JOSEPH David	Assistant hospitalier universitaire	Juge

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation*

REMERCIEMENTS

**A notre président et directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI**

Docteur en chirurgie dentaire

Docteur de l'université Henri Poincaré, Nancy I

Vice doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des recherches

Professeur des universités

Responsable de la sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait l'honneur
D'accepter la Présidence de cette thèse.

Nous nous souviendrons de la qualité
de l'enseignement théorique et clinique
que vous nous avez prodigués pendant
nos années d'études.

et

votre disponibilité tout au long de la réalisation de ce
travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance et de notre profonde estime.

A notre juge,
Madame le Professeur Gisèle KANNY

Professeur de médecine interne

Professeur des universités

Habilité à diriger des recherches

Chef du Service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy

Directeur EA 3999 : « Maladies Allergiques » : Diagnostic et Thérapeutique

Nous vous remercions sincèrement de
nous avoir fait l'honneur de bien
vouloir faire partie de ce jury de thèse.

Nous garderons en mémoire votre
disponibilité ainsi que votre sympathie
lors des stages hospitaliers.

Nous vous exprimons notre plus profonde
gratitude.

A notre juge,
Monsieur le Docteur Pierre BRAVETTI

Docteur en chirurgie dentaire

Doyen de la faculté d'odontologie de l'université Henri Poincaré, Nancy I

Docteur de l'université René Descartes de Paris 5

Maitre de conférence des universités

Responsable de la sous-section : chirurgie buccale, pathologie et thérapeutiques,
anesthésiologie et réanimation

En dépit de la charge de travail qui vous incombe,
vous avez accepté spontanément
de faire partie de ce jury

Pour votre bienveillance
au cours de ces années d'étude,
que ce travail témoigne
de notre profonde gratitude

A notre juge,

Madame le docteur Catherine BISSON

Dr en chirurgie dentaire.

Dr de l'université Henri Poincaré, Nancy I

Maitre de conférence des universités

Sous-section : Parodontologie

Vous avez accepté avec spontanéité
de faire partie de notre jury de thèse et
nous vous en remercions.

Nous vous remercions de votre
gentillesse et de votre disponibilité
durant toutes ces années d'étude.

Nous vous prions de trouver dans ce travail
toute l'expression de notre gratitude.

A notre juge,
Monsieur le Docteur David JOSEPH

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant hospitalier universitaire
Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions d'avoir accepté
de faire partie de ce jury.

Nous sommes reconnaissant pour la sympathie et
Le soutient que vous avez apporté
Tout au long de nos études

A travers ce travail, veuillez trouver
l'expression de notre gratitude.

A MA FAMILLE,

À Alexandre,

Ces années d'études m'ont beaucoup apporté mais le plus important c'est qu'elles m'ont permis de te rencontrer. Toi qui est mon Prince, ma moitié, mon âme sœur, mon confident, mon amant et bientôt mon mari... Tu es celui qui est toujours là, qui me fait rire, me console, me conseille, MERCI pour ta présence et ton soutien au quotidien. Je t'aime bien plus que les mots ne peuvent l'exprimer sur le papier. Cette thèse représente l'aboutissement de mes études mais surtout le début d'une nouvelle et merveilleuse vie à tes cotés.

A mes parents, Eric et Maria

Merci de m'avoir permis de m'épanouir et de devenir celle que je suis. Vous m'avez supportée avec tant d'amour. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Je ne pourrais jamais vous remercier à la hauteur de ce que vous m'apportez chaque jour malgré la distance.

Ce travail vous est dédié, veuillez y trouver toute la reconnaissance que vous méritez et tout l'amour que je vous porte.

A mon frère, Fabien

Merci d'être là tout simplement...

Merci pour cette enfance si mouvementée et si riche qu'on a vécue, je suis remplie de joie et de nostalgie en y repensant.

Merci encore pour ta patience et ton soutien face à mon caractère changeant.

Je t'aime fort !

A mamie Jacqueline et papi Henry

Mamie, merci pour l'amour que tu me donne chaque jour. Pour tous ces souvenirs d'enfance et pour ta bienveillance. Papi est parti rejoindre les étoiles mais je garde précieusement son souvenir dans mon cœur. Je suis persuadée qu'il a été à mes coté toute cette journée pour veiller sur moi.

A mes grands-parents (Avo et Ava)

Vous nous avez quittés trop tôt, j'aurais aimé que vous participiez à ce jour mais vous êtes aujourd'hui dans mon cœur. Vous me manquez...

A mes oncles et tantes

Vous qui avez suivi mes études avec tant d'intérêt. Merci pour m'avoir soutenue avec autant de dévouement et de courage. Pour tous ces moments passés ensemble.

A Luc et Véro,

Un immense merci pour votre soutien à toute notre famille depuis de si longues années. Vous m'avez vu grandir et maintenant je peux dire que suis « l'amie de LUKI »

A Odile et Philippe,

Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre générosité à mon égard. Votre accueil m'a énormément touchée, et je suis très heureuse de faire partie de votre famille.

A Mathieu et Salomé,

Merci de votre gentillesse et de votre soutien. Pour tous ces bons moments passées ensemble à discuter et à rigoler et pour tous ceux à venir.

A Pauline,

Merci pour ta joie de vivre, ton sourire et ta gentillesse. Je suis très heureuse d'avoir partagée autant de bons moments avec toi.

A mes cousines ☺

Merci pour tous ces jolis moments passés ensemble, et merci d'avoir apporté un peu de ce chaleureux soleil de chez vous !!!

A MES AMIS,

A Marie et Emmeline, mes deux meilleures amies.

Vous êtes les deux plus belles rencontres de ces 6 ans. Je me souviens des après-midi que nous passions à papoter en buvant du thé et de nos virées shopping. Vous avez été présentes dans les meilleurs moments de ma vie comme dans les plus douloureux, vous m'avez soutenue (même avec mon caractère et je sais que ce n'est pas toujours évident). Même si la distance nous sépare, nous sommes les trois mousquetaires et nous le resterons, vous me manquez trop les filles. Des amitiés comme celles-là on n'en rencontre rarement, et je suis heureuse de vous avoir dans ma vie, et j'espère partager de nombreux moments avec vous !!!!! Je vous aime !!!!!

A Caro et Vincent,

Tout commence en P2 avec des histoires de chaussures et d'amour, et me voilà à attendre votre mariage. Je suis heureuse d'avoir appris à vous connaître. Vous êtes des personnes adorables, gentilles et sincères, j'espère partager beaucoup de chose avec vous.

A Mylène,

Pour nos séances « cafés/ragots » et à nos déjeuners toujours diététiques, qui ont permis d'égayer nos dures heures de travail intensif lors des révisions!!!!!! De vraies Gossip Girls. Que de souvenirs en y repensant... ça me donne envie d'un « P'tit Miam » tout ça.

A Emilie,

A ma partenaire préférée... C'est grâce à la corpo qu'on a appris à se découvrir, et à s'apprécier. Merci de m'avoir appris à me servir de ma boîte mail, c'est un peu grâce à toi si j'ai eu mon C2i. Ces années passées ensemble lors de notre règne de Miss Partenariats m'ont fait découvrir ta personnalité.

A Amélie,

Merci pour ta bonne humeur, ton enthousiasme et ton dynamisme. Tu es une vraie tornade ! Merci pour tes conseils avisés : il faut en effet être naturelle, autonome et silencieuse, surtout si on veut rentrer en boîte.

A Jess,

Merci pour nos discussions de filles et tes nombreux conseils judicieux. Et je suis fière que maintenant tu puisses manger du brie au petit déjeuné...

A Arnaud,

Merci pour tes danses improbables, et tes déguisements dingues lors de nos soirées.

A Lauranne,

Merci de m'avoir accompagnée à la BM et de m'avoir présentée mon futur mari. C'est un peu grâce à toi en fin de compte...

A Dany,

Tu as eu beaucoup de patience à nous écouter Mylène et moi, on était le trio des révisions. Alors merci.

A Oliv,

Merci pour tes petits pas de danse endiablés et ta bonne humeur permanente.

À tous les autres : Jibé et cathy, Victor et Pauline, Geoffrey et Amandine, Cécouf, Delphin, Bobette, Jon, Séb, Loic, Oliv s, Cyp et ceux que j'ai peut être oubliée...

A tous les dentaires : Pour toutes ces mémorables années passées à vos côtés.

SOMMAIRE

Index des illustrations	7
Index des tables.....	9
<u>PREMIERE PARTIE: L'ANGIOEDEME A BRADYKININE.....</u>	<u>12</u>
1. Description de la maladie.....	13
1.1 Définition	13
1.1.1 Généralités	13
1.1.2 Synonymes, terminologie.....	14
1.2 Génétique et épidémiologie.....	14
1.2.1 Génétique.....	14
1.2.2 Epidémiologie.....	16
2 Immunologie : Quelques rappels importants	17
2.1 Le système du complément.....	17
2.2 Le système de contact de la coagulation	21
2.2.1 Le système kallicréine-kinine :	21
2.2.2 La fibrinolyse : rôle important.....	23
2.3 Le C1 inhibiteur (C1-INH).....	25
2.3.1 Action sur la C1-estérase.....	25
2.3.2 Action sur les autres cascades enzymatiques	26
3 Conclusion	28
<u>DEUXIEME PARTIE: TABLEAU CLINIQUE.....</u>	<u>29</u>
1 Etiopathogénie - physiopathogénie	30
1.1 Les traumatismes.....	30
1.2 Les facteurs psychologiques	31
1.3 Les facteurs hormonaux	32
1.3.1 Menstruation-puberté, contraceptifs oraux	32

1.3.2	La ménopause	32
1.3.3	La grossesse.....	33
1.4	Explications immunologiques	35
1.4.1	Déterminants du début de la crise d'angioédème	35
1.4.2	La genèse d'un œdème	36
1.4.3	Déterminants de la fin de la crise d' angioédème	37
1.5	Conclusion	37
2	Tableau clinique	39
2.1	Age et circonstances de découverte, évolution au cours de la vie	39
2.2	Prodromes	41
2.2.1	Les signes généraux :.....	41
2.2.2	Les signes locaux :	42
2.3	Description de l'œdème	43
2.4	Critère de diagnostic clinique positif et localisation de l'œdème	44
2.4.1	Les manifestations cutanées	44
2.4.2	Les manifestations digestives.....	47
2.4.3	Les manifestations respiratoires	51
2.4.4	Autres Manifestations	54
2.5	Classification	55
2.5.1	Les différents phénotypes d'angioédèmes héréditaires	55
2.5.2	Le phénotype angioédème acquis	56
2.6	Méthodes et dosage : diagnostic biologique	60
2.6.1	Diagnostic d'orientation.....	60
2.6.2	Diagnostic de certitude	62
2.7	Le diagnostic génétique	65

2.8	Diagnostic différentiel	66
2.8.1	Généralités	66
2.8.2	L'urticaire.....	66
2.8.3	Le déficit en alpha 1-antitrypsine.....	67
2.8.4	La porphyrie aiguë.....	68
2.8.5	Le Saturnisme	68
2.8.6	La fièvre familiale méditerranéenne	68
2.9	Conclusion	69
<u>TROISIEME PARTIE: TRAITEMENTS.....</u>		<u>72</u>
1	Les antifibrinolytiques	73
1.1	Généralités.....	73
1.2	Posologie.....	73
1.3	Effets indésirables et cas particuliers	74
2	Le Danazol (Danatrol®) et le Stanozolol.....	74
2.1	Généralités.....	74
2.2	Posologie et indications.....	75
2.2.1	Le Stanozolol	75
2.2.2	Le Danazol	75
2.2.3	Prévention à court terme	76
2.2.4	La prévention à long terme	76
2.3	Effets indésirables.....	77
2.4	Cas particuliers	78
3	Icatibant (Firazyr®)	79
3.1	Généralités.....	79
3.2	Posologie et indication	79

3.3	Effets indésirables.....	81
3.4	Cas particuliers	81
4	Le concentré de C1-INH (Berinert®).....	83
4.1	Généralités.....	83
4.2	Posologie.....	86
4.3	Effets indésirables.....	87
4.4	Cas particuliers	88
5	Traitements à venir, recherches en cours.....	89
5.1	Lait recombinant : PHARMING	89
5.2	Le DX88 : DYAX	90
6	Schéma thérapeutique.....	92
6.1	Généralités.....	92
6.2	Traitement prophylactique.....	92
6.3	Traitement de fond.....	93
6.3.1	Les crises modérées	93
6.3.2	Traitement des crises sévères/aigues	94
6.4	Cas particuliers	94
6.4.1	Grossesse.....	94
6.4.2	Enfants.....	95
7	Conclusion	97
<u>QUATRIEME PARTIE: IMPLICATION EN ODONTOLOGIE.....</u>		<u>100</u>
1	Proportion de patients suivis en cabinet libéral	101
2	Les crises d'angioédèmes au cours des soins dentaires	103
2.1	Localisation de la crise.....	104
2.2	Etiologie de la crise	104

2.2.1	La chirurgie Orale	105
2.2.2	Les soins conservateurs.....	106
2.2.3	Prothèses dentaires amovible.....	107
2.3	Fréquence	107
3	Information des patients et du praticien sur la maladie.....	109
3.1	Généralités.....	109
3.1.1	Connaissance de la maladie par les dentistes.....	109
3.1.2	Information des patients.....	109
3.2	Les informations disponibles	110
3.2.1	L'association AMSAO.....	110
3.2.2	Les centres de référence	111
3.2.3	L'éducation thérapeutique des patients.....	113
4	Prise en charge	116
4.1	Première consultation	116
4.1.1	La carte de malade porteur d'Angioédème	116
4.1.2	L'interrogatoire, étape cruciale.....	117
4.1.3	Une prise en charge pluridisciplinaire.....	117
4.2	Conduite à tenir avant toute intervention ou soin dentaire.....	119
4.2.1	Prévention bucco-dentaire et angioédèmes	120
4.2.2	Intervention programmée.....	121
4.2.3	Intervention non programmée	124
4.2.4	Post opératoire.....	125
4.3	Anxiété/stress et angioédèmes.....	127
5	Conclusion	129
	CONCLUSION GENERALE.....	134

ANNEXES.....	137
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	150

Index des illustrations

<i>Figure 1: le chromosome 11</i>	15
<i>Figure 2: cascade du complément (voie classique) d'après DAVIS AE (2003)</i>	18
<i>Figure 3: système kallicréine-kinine d'après DAVIS AE (2003)</i>	21
<i>Figure 4: Régulation de l'activité de la plasmine d'après DAVIS AE (2003)</i>	23
<i>Figure 5: les différentes actions du C1-INH</i>	27
<i>Figure 6: Age de découverte de la maladie. (CHAUVIN et al. 2010)</i>	39
<i>Figure 7: Circonstances de découverte de la maladie. (CHAUVIN et al. 2010)</i>	40
<i>Figure 8: œdème de la main droite (BOUILLET et al.)</i>	43
<i>Figure 9: patient atteint d'angioœdème héréditaire Boccon gibod I et al. (2010)</i>	44
<i>Figure 10: œdème de la main droite du patient, vue du dessus et vue de profil</i>	46
<i>Figure 11: œdème du pied droit du patient</i>	46
<i>Figure 12: œdème facial typique de la face survenant au cours d'une crise d'OAN (Laurent et al.)</i>	47
<i>Figure 13: crise abdominale, vidéocapsule (ZINGALE et al. 2008)</i>	48
<i>Figure 14: Examen tomodensitométrique abdominal au cours d'une crise d'OAN montrant un œdème pariétal de l'intestin grêle avec rétrécissement de la lumière intestinale (flèche). (Nancey, 2001)</i>	49
<i>Figure 15: œdème de la paroi gastrique (Nancey, 2001)</i>	50
<i>Figure 16: Obstruction des voies respiratoires par œdème laryngé nécessitant une prise en charge médical urgente</i>	
	51

<i>Figure 17: coronal section of the CT scan of head (œdème provoquant une oblitération complète des voies aériennes supérieures, avec œdème de la langue et des lèvres)</i>	53
<i>Figure 18: type de crise chez 201 patients selon BORK et al (2006)</i>	54
<i>Figure 19: œdème sous IEC (Boccon-gibod et al. 2010)</i>	59
<i>Figure 20: Classification des angioœdèmes à bradykinine d'après BOUILLET et al.</i>	63
<i>Figure 21: exemple d'histoire familial (RICE et al 2003)</i>	65
<i>Figure 22: schéma diagnostic de BOWEN selon BOULLET et al.</i>	71
<i>Figure 23: réaction cutanée suite à l'injection de Firazyr® (image de SHIRE group 2011)</i>	81
<i>Figure 24: Modes principaux d'action des traitements actuels de l'angioœdème bradykinique (BOUILLET, 2010)</i>	98
<i>Figure 25: Schéma thérapeutique du traitement d'une crise d'œdème</i>	99
<i>Figure 26: Lieux de la prise en charge (cabinet libéral, milieu hospitalier). (CHAUVIN, 2010)</i>	102
<i>Figure 27: Œdème des lèvres et de la langue chez une femme de 35 ans (BORK et al 2000)</i>	103
<i>Figure 28: Localisation de l'angioœdème.</i>	104
<i>Figure 29: les différents soins ayant développés un œdème selon les patients inclus dans l'étude de LODI et coll., 2001</i>	105
<i>Figure 30: Étiologies de la crise. (CHAUVIN, 2010)</i>	106
<i>Figure 31 : Proportion des patients portant une prothèse dentaire amovible. (CHAUVIN, 2010)</i>	107
<i>Figure 32: Proportion des patients ayant déjà eu une crise d'angioœdème(CHAUVIN, 2010)</i>	108
<i>Figure 33: Proportion des crises ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement d'urgence (CHAUVIN, 2010)</i>	108
<i>Figure 34: Proportion des patients pensant être suffisamment informés (CHAUVIN et al. 2010)</i>	110
<i>Figure 35: carte des centres de référence</i>	112
<i>Figure 36: Raisons pour lesquelles le patient n'a pas bénéficié de traitement prophylactique (CHAUVIN, 2010)</i>	123

Index des tables

<i>Tableau 1: Relation hormone/oedèmes d'après BOUILLET et al. (2010)</i>	34
<i>Tableau 2: récapitulatif des données de l'AOH dans les séries de plusieurs auteurs</i>	45
<i>Tableau 3: Diagnostique d'orientation.....</i>	61
<i>Tableau 4: Comparaison entre angioedème à bradykinine et histaminique (BOUILLET et al. 2010).....</i>	67

INTRODUCTION

L'angioédème bradykinique (AOB) ou œdème angioneurotique, dont fait partie l'angioédème héréditaire par déficit en C1 inhibiteur, est une maladie rare et potentiellement grave. Il s'agit d'un œdème récurrent, sous-cutané ou sous-muqueux, dont la cause est un déficit quantitatif et/ou qualitatif en inhibiteur de la fraction C1 du complément (C1-INH). Il existe des formes héréditaires (AOH) et des formes acquises (AOA).

D'un individu à l'autre, les crises peuvent être très différentes mais chez un même individu, elles se reproduisent souvent au même endroit. Les crises sont souvent précédées de prodromes, cependant le risque de mortalité liée à cette maladie est élevé en l'absence de traitement immédiat, notamment lors d'œdème des voies respiratoires supérieures (œdème laryngé).

Les soins bucco-dentaires figurent parmi les facteurs déclenchant par leur caractère traumatique et psychologique. L'œdème peut survenir suite à des soins dentaires chirurgicaux et conservateurs incluant un simple détartrage.

Actuellement, une prise en charge hospitalière des soins dentaires est recommandée mais selon une étude récente, les patients sont suivis principalement en cabinet dentaire libéral. Le milieu hospitalier est souvent considéré par les patients comme étant un lieu réservé aux urgences et peut donc être un facteur supplémentaire de stress.

La prise en charge en cabinet libéral est de nos jours, envisageable grâce à la disponibilité de nouvelles molécules et à l'évolution du schéma thérapeutique. Cependant cette prise en charge est pluridisciplinaire et la mise en place d'une prophylaxie est nécessaire.

Il est important que cette maladie soit connue des chirurgiens-dentistes pour permettre de proposer toutes les thérapeutiques, conformes aux données acquises de la science, grâce à une prise en charge adaptée des patients porteurs d'angioédème bradykiniques.

Le but de notre travail est de faire le point sur cette maladie et ses traitements, d'en informer les chirurgiens-dentistes et de permettre une prise en charge des patients atteints d'Angioédème héréditaire par déficit en C1 inhibiteur adapté pour tout acte bucco-dentaire.

L'ANGIOEDEME A BRADYKININE

1. Description de la maladie

1.1 Définition

1.1.1 Généralités

Il s'agit d'une pathologie orpheline, faisant partie du groupe des « maladies rares ». Le déficit en C1 inhibiteur ou angioédème héréditaire (AOH) se caractérise par la survenue d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux, siégeant à n'importe quel endroit du corps et notamment au niveau des muqueuses laryngées et intestinales. Il s'agit d'œdèmes non allergiques favorisés par la bradykinine. Ils sont transitoires, durant de 2 à 5 jours, récidivants mais disparaissent sans séquelles. Ces angioœdèmes peuvent être héréditaires ou acquis.

On ne dispose malheureusement pas de véritables données chiffrées au sujet de l'angioœdème héréditaire (OAH) dans le monde. Cependant un registre national existe depuis de nombreuses années dans lequel 1200 cas environ ont été répertoriés selon le Dr BOUILLET L. (Médecine interne du CHU de Grenoble) et l'AMSAO¹. On estime qu'entre 1 personne sur 10000 et 1 sur 50000 est atteinte d'AOH (AYGOREN-PURSUN, 2009)(DUPONT, 1992).

¹ Association des Malades Souffrant d'Angioœdème par déficit en C1 inhibiteur.

1.1.2 Synonymes, terminologie

Il existe plusieurs synonymes : Angioœdème (AO ou OA), Angioœdema, Hereditary Angio Edema (HAE), anciennement on utilisait le terme œdème angioneurotique (OANH), il semble dépassé de nos jours, cependant il soulignait l'influence des facteurs psychologiques et émotionnels dans le déclenchement. Le terme à privilégier actuellement est celui d'angioœdème à bradykinine (AOB) ou non histaminique soulignant parfaitement la différence avec les œdèmes d'origine allergique. Les angioœdèmes à bradykinine regroupent plusieurs pathologies : les angioœdèmes héréditaires, les angioœdèmes acquis, les angioœdèmes médicamenteux (BOUILLET, 2010).

1.2 Génétique et épidémiologie

1.2.1 Génétique

La maladie est transmise sur le mode autosomique dominant. Les formes hétérozygotes sont les plus fréquentes : seul deux cas de patient homozygote ont été identifiés dans le monde (BOUILLET, 2010) (BELTRAMI, 2006).

La mutation peut être transmise par l'un des parents, lui-même porteur du gène muté (75% des cas). Le taux de mutation spontané est d'environ 25% de novo (sans antécédents familiaux) (CICARDI, 2000). Il a été décrit plus de 100 mutations différentes du gène du C1-inhibiteur (WEN, 2004).

On observe une anomalie de la partie « p11, 2-q13 » du chromosome 11.

C'est en 1987 qu'ont été identifiées les premières anomalies affectant le gène SERPING1/C1NH, qui code pour C1-INH (NANCEY, 2001) (DU-THANH, 2011).

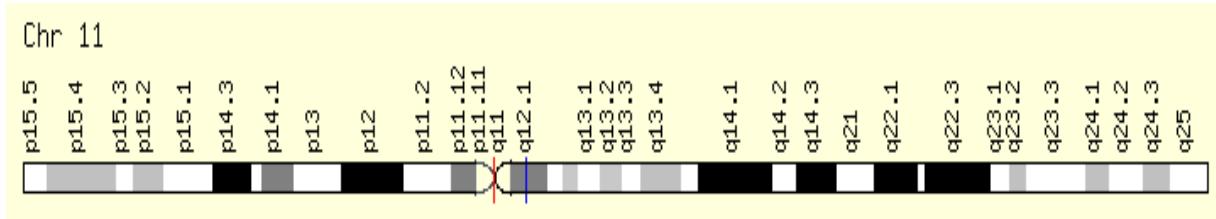


Figure 1: le chromosome 11

Plusieurs possibilités peuvent être observées (ZURAW, 2000) (GUINNEPAIN, 2003) :

- Une mutation, une délétion ou un réarrangement mineur ne modifiant pas les propriétés Inhibitrices du C1-INH : les sujets n'ont pas la maladie mais peuvent être distingués du reste de la population (porteur sain).
- Une mutation, une délétion ou un réarrangement mineur modifiant les propriétés du C1-INH :
 - mutation sur le gène SERPING1 empêchant la production de la protéine C1-INH. Sur le plan biologique, il y a donc un taux bas de C1-INH (type I). Le type II est lié à une mutation transformant le C1-INH en une protéine non fonctionnelle. Celui-ci est présent à un taux normal ou même élevé du fait d'une consommation réduite mais une activité fonctionnelle effondrée (BOUILLET, 2010).
 - Le type III est associé à un C1-INH normal. Le taux et l'activité fonctionnelle de C1-INH sont normaux et il n'y a pas de mutation sur le gène SERPING1. Chez 15% des

patients une mutation gain de fonction sur le gène F12 (gène du facteur de Hageman) a été identifiée (BOUILLET, 2007) (CICHON, 2006).

Il n'y a pas lieu de faire de dépistage néonatal. La maladie peut être dépistée chez l'enfant à partir du 3ème mois de la vie (à ce moment-là, le taux de synthèse de C1-INH est maximal), il n'est pas nécessaire de faire le dépistage sur le sang du cordon ombilical. Il est important chez ces enfants d'établir un diagnostic précoce de la maladie, car ces enfants sont potentiellement atteints et nécessitent une surveillance particulière. Il est important de savoir que les auteurs insistent souvent sur la fréquence des naissances à terme d'enfants normaux, bien portants, et il n'a pas été fait mention de décès de fœtus ou de nouveaux né liés à l'AOH (ZHI, 2003).

Il est rare que la maladie soit asymptomatique. Les symptômes sont extrêmement variables en fréquence et en sévérité. Il n'y a que peu ou pas de corrélation entre les symptômes et le type du défaut génétique chez des patients de la même famille, partageant donc la même mutation, et le phénotype est très variable. Il reste cependant possible de constater des irrégularités (GUINNEPAIN, 2003) (RUSICKE, 2007).

1.2.2 Epidémiologie

Toutes les populations peuvent être concernées par l'angioédème héréditaire (AOH), des observations ont été faites chez les anglo-saxons, arméniens, Magrébins, danois, suédois, hollandais, israélites, américains et allemands, sans distinction de couleur de peau (DU-THANH, 2011).

Il n'a pas été noté de différence entre les groupes ethniques.

Le sex-ratio est de 1=1 (FRANK, 2008).

2 Immunologie : Quelques rappels importants

2.1 Le système du complément

Le système du complément est un groupe de 35 protéines connues du sérum, faisant partie de l'immunité innée. Douze de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune.

Il y a trois voies biochimiques qui activent le système du complément : la voie classique du complément, la voie alterne et la voie des lectines liant les résidus mannose des membranes bactériennes (DAVIS, 2003).

Le complément peut s'activer en l'absence d'anticorps, dans le cas de la voie alterne et de la voie des lectines, c'est pour cela qu'il est classiquement considéré comme faisant partie de l'immunité innée. Néanmoins, la voie dite classique d'activation débute par la reconnaissance d'anticorps et fait à ce titre partie de l'immunité acquise (dite aussi adaptative) (NANCEY, 2001).

La voie classique est activée par le complexe antigène-anticorps. En général, les IgG et les IgM entraînent la cascade des évènements.

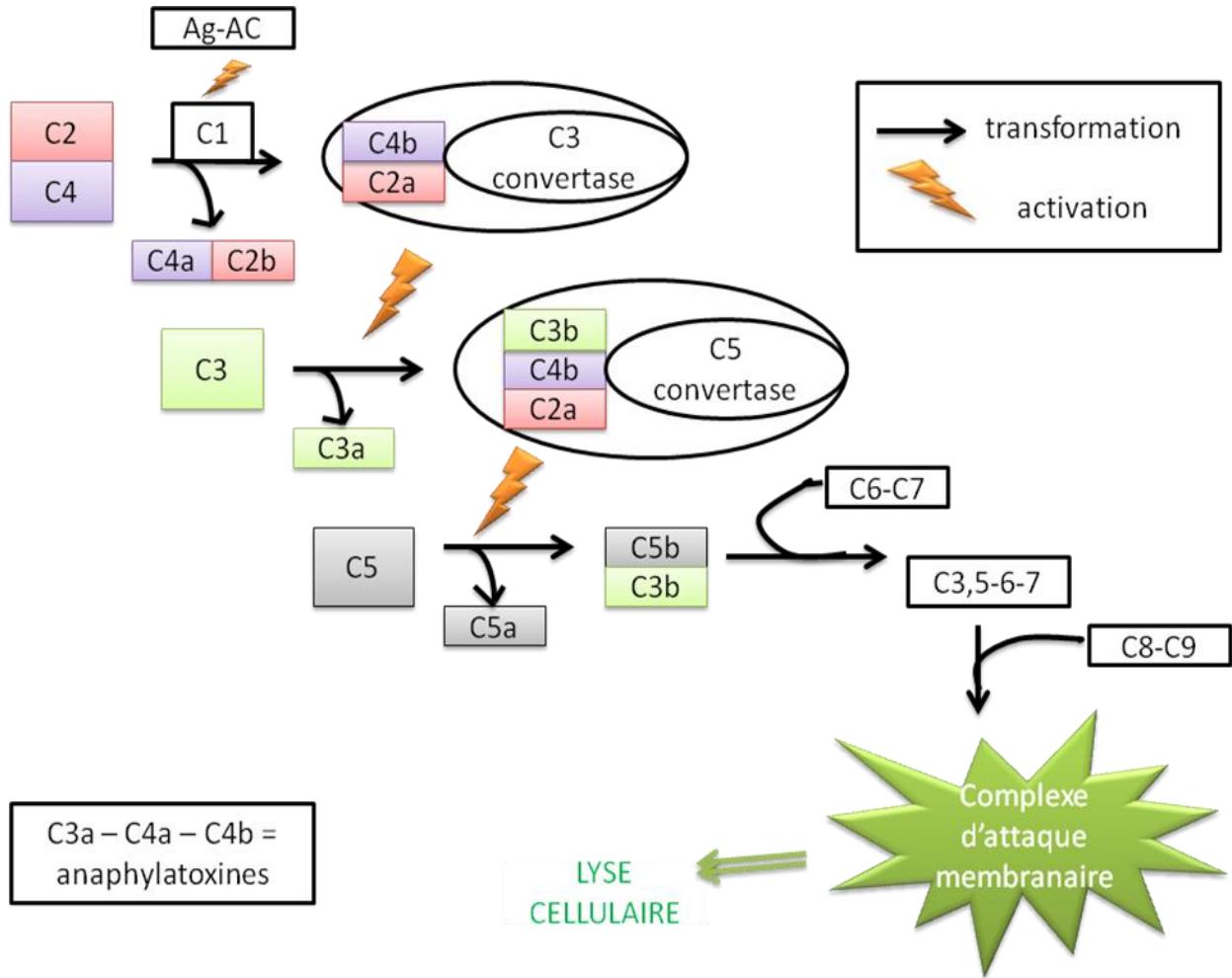


Figure 2: cascade du complément (voie classique) d'après DAVIS AE (2003)

Dans la voie classique le premier élément, C1 est un gros complexe, composé de trois sous-composants : C1q, C1r et C1s.

Lorsque le C1q lie le complexe antigène-anticorps, il active C1r, qui devient protéolytique, et clive C1s pour désamorcer la cascade de protéolyse.

Le C1 activé clive alors le C4 en C4a (qui va dans le sang) et C4b qui se fixe sur la membrane de la cellule à lyser. Le C1 activé clive aussi le C2 et le fragment C2a va rejoindre le C4b sur la

membrane de la cellule à lyser. Le complexe C4b2a ainsi formé s'appelle la C3-convertase dont le rôle est de scinder C3 en C3a (qui part dans le sang) et C3b. Ce dernier (C3b) se fixe sur la membrane de la cellule à lyser et former le complexe C4b2a3b : c'est la C5 convertase.

Le C3b, qui est le plus grand fragment de la lyse de C3 par la C3-convertase, se lie à la surface de la cellule. Le plus petit fragment, C3a, agit quant à lui comme signal diffusible qui provoque une réponse inflammatoire, en stimulant la migration des globules blancs vers le site de l'infection. Le fragment C3b fixé à la membrane, produit à la fois par la voie classique, la voie alterne, et la voie des lectines, amorce la cascade des réactions qui conduit à la formation du complexe d'attaque membranaire. Il clive le facteur C5 en C5a et C5b (NANCEY, 2001) (HAUPTMANN, 1977).

C5b reste lié à C3b et s'assemble rapidement à C6 et C7 pour former le complexe C567 qui va s'ancrer à la membrane via C7. Ce complexe lie ensuite C8, pour former le complexe C5678.

La liaison du facteur C9 au complexe C5678, entraîne son insertion dans la membrane plasmique de la cellule. C'est ainsi qu'il se forme un canal au travers de la membrane cellulaire.

Dès lors, le mécanisme cellulaire contrôlant l'équilibre des échanges est bouleversé et les molécules pénètrent et sortent de la cellule au voisinage de ces pores, et à travers ceux-ci. Autrement dit, l'eau entre par osmose dans la cellule, faisant augmenter son volume jusqu'à la lyse (DAVIS, 2003) (LAGRUE, 1986).

Chaque clivage libère un petit fragment : C4a, C3a et C5a sont des peptides anaphylactiques, chimiotactiques et vasoactifs qui agissent sur les cellules inflammatoires comme les mastocytes ou les polynucléaires neutrophiles (HAUPTMANN, 1977) (NANCEY, 2001).

La voie des lectines ne nécessite pas d'anticorps, mais elle possède un mécanisme proche de la voie classique.

La voie des lectines est activée par la liaison d'une lectine (MBL) à la surface des agents microbiens via des carbo-hydrates. MBL est synthétisée par le foie au cours de l'inflammation (structure proche de C1q). Cette liaison entraîne l'activation d'enzymes (MASP 1 et 2), ces séries protéases clivent C4 et C2 de la même manière que dans la voie classique et ainsi aboutit à la C3 convertase classique (HAUPTMANN, 1977).

La voie alterne est activée par la liaison de C3 aux micro-organismes, puis par la fixation des facteurs B et D sur le composant C3.

La voie alterne n'a pas besoin de la présence d'anticorps, elle agit donc très vite. C'est un système de veille permanent qui s'active en présence d'antigène. Cette activation consiste en une boucle d'auto amplification.

De même que pour les deux voies précédentes, ceci aboutit à l'activation de la protéine C3, mais cette fois-ci par une autre enzyme: la C3 convertase alterne (HAUPTMANN, 1977).

2.2 Le système de contact de la coagulation

La coagulation est une chaîne de réactions enzymatiques qui s'effectuent en cascade, et par laquelle le sang fluide circulant se transforme en une masse insoluble et immobile : le caillot (fibres de fibrine). Elle est liée à la transformation du fibrinogène en fibrine. La phase de contact de la coagulation est activée par le facteur de Hageman (facteur XII) lorsque le sang entre en contact avec des surfaces possédant des charges négatives telles que les composantes de la matrice cellulaire (collagène, protéoglycans et héparine) ou d'autres particules chargées négativement. Mais le facteur de Hageman a également un rôle dans l'activation du système kallicréine-kinine (FRANK, 2008) (HENTGES, 2009).

2.2.1 Le système kallicréine-kinine :

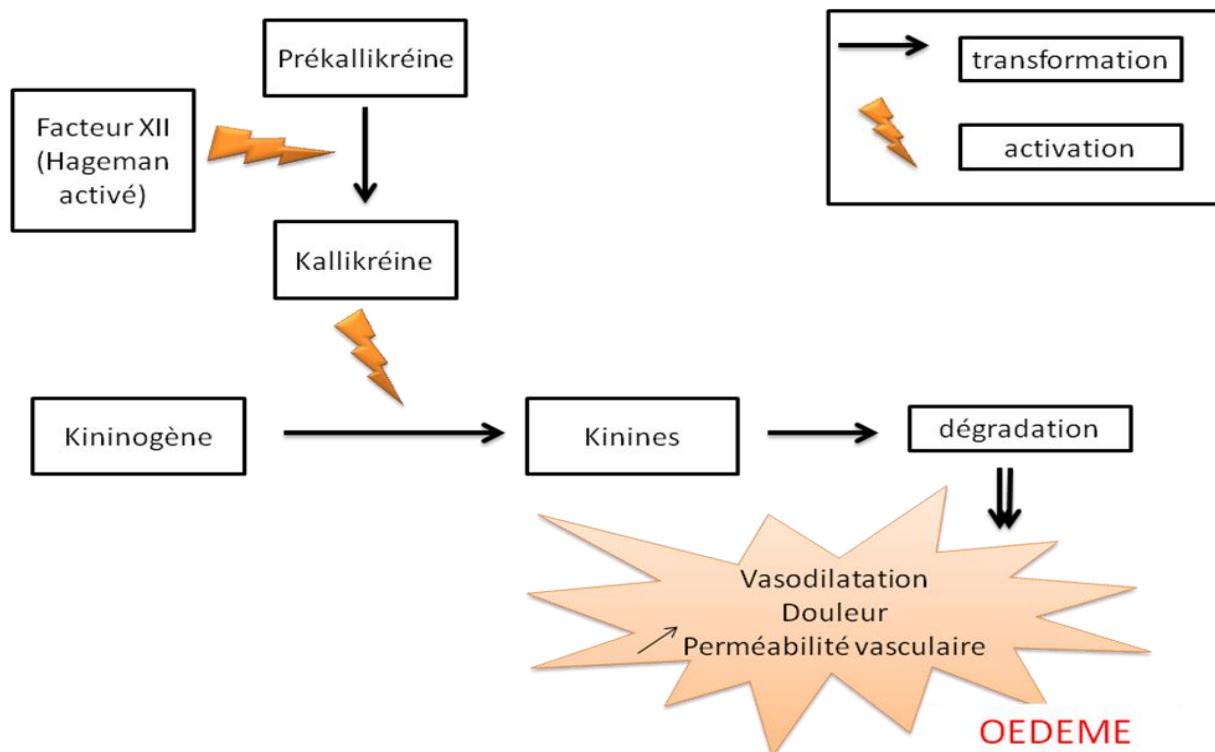


Figure 3: système kallicréine-kinine d'après DAVIS AE (2003)

Le système kallicréine-kinine (SKK), est un système peptidergique complexe comprenant des enzymes de synthèse, appelées kallicréines, leurs substrats, des kininogènes et des peptides vasoactifs, appelés kinines. Ces derniers sont des médiateurs importants impliqués dans une variété d'effets biologiques, en effet les kinines sont de puissants vasodilatateurs. A ce titre, elles augmentent la perméabilité vasculaire et permettent une broncho constriction, et une contraction des muscles lisses intestinaux et utérins.

Le kininogène est synthétisé surtout par le foie qui le libère dans le plasma. La kallicréine serait essentiellement d'origine rénale, mais les mécanismes responsables de la régulation de sa libération sont mal connus (DU-THANH, 2011) (HENTGES, 2009) (JOSEPH, 2009) (JOSEPH, 2009) (KAPLAN, 2010).

La prékallicréine plasmatique est convertie par le facteur de Hageman activé en kallicréine. Le traitement du kininogène par la kallicréine ainsi activé libère la Bradykinine (faisant partie de la famille des kinines).

La bradykinine ainsi libérée stimule les récepteurs B1 et B2. Le récepteur B1 est uniquement exprimé suite à une lésion tissulaire et il jouerait un rôle dans la douleur chronique. Le récepteur B2 est constitutivement actif et participe à l'action vasodilatatrice de la bradykinine (DU-THANH, 2011) (HENTGES, 2009) (JOSEPH, 2009) (KAPLAN, 2010).

Une fois le système de contact et la cascade de coagulation activée, un caillot de fibrine est formé.

2.2.2 La fibrinolyse : rôle important

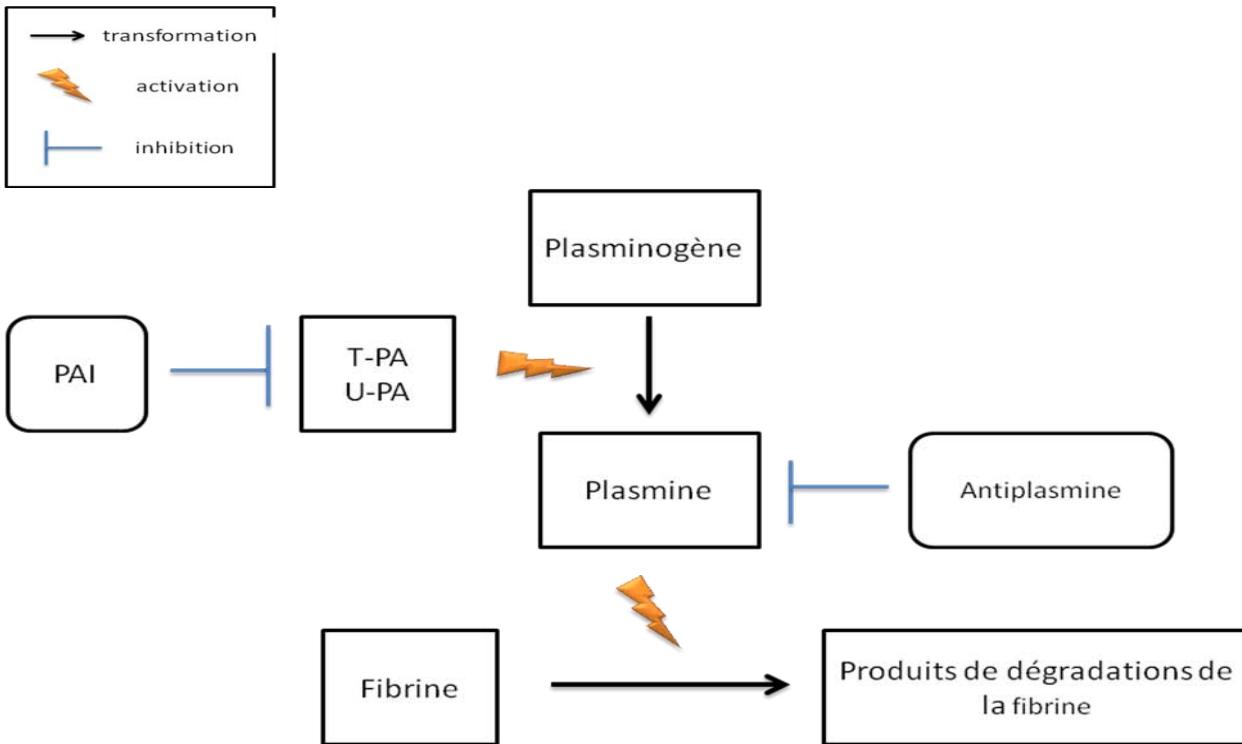


Figure 4: Régulation de l'activité de la plasmine d'après DAVIS AE (2003)

La fibrinolyse est un processus enzymatique de dissolution de la fibrine. Elle a pour rôle d'éviter l'accumulation de fibrine sur la paroi vasculaire. Mais elle intervient dans d'autres processus comme la dissémination tumorale, la réparation tissulaire, les phénomènes d'ovulation et d'embryogénèse par dégradation des protéines de la matrice extra cellulaire.

L'enzyme responsable de la lyse de la fibrine est la plasmine formée à partir d'un précurseur inactif, le plasminogène, sous l'action d'activateurs spécifiques.

Le plasminogène est une glycoprotéine, d'origine hépatique, présent dans le plasma, inactif par lui-même, bien que se fixant sur la fibrine (DU-THANH, 2011)(HENTGES, 2009)(JOSEPH, 2009).

Il existe différents activateurs du plasminogène :

Le t-PA (tissue-plasminogen activator) libéré par les cellules endothéliales et l'u-PA (urokinase-plasminogen activator) sont les principaux activateurs.

L'u-PA provient de la pro-urokinase et activent la transformation du plasminogène en plasmine.

Il existe également une activation par le système de contact dont l'importance n'est pas parfaitement élucidée. La kallicréine activerait la pro urokinase en kinase. Le facteur XII (facteur de Hageman) a aussi un rôle dans l'activation de la fibrinolyse.

La libération de ces activateurs est stimulée par les dépôts de fibrine et par la thrombine. Le t-PA se fixe préférentiellement à la fibrine qui est présente au niveau du caillot et peu au plasminogène qui est présent dans le plasma alors que l'urokinase a peu d'affinité pour la fibrine ; ceci explique la spécificité d'action du t-PA.

Il existe des Inhibiteurs endogènes du t-PA et de l'u-PA appelés PAI (plasminogen activator inhibitor) qui, en inhibant les activateurs, réduisent la transformation du plasminogène en plasmine et donc l'activité fibrinolytique.

Les œstrogènes, administrés après la ménopause, réduiraient la concentration plasmatique de cet Inhibiteur et augmenteraient la capacité fibrinolytique.

L'antiplasmine, neutralise la plasmine circulante en formant avec elle, par liaison covalente (complexe inactif). Néanmoins, elle ne peut pas neutraliser la plasmine déjà fixée à la fibrine ou à l'acide tranexamique.

Le système fibrinolytique est en équilibre entre deux contraintes (DU-THANH, 2011) (HENTGES, 2009) (JOSEPH, 2009) :

- détruire les caillots intra vasculaires qui se forment
- ne pas provoquer d'hémorragies par dissolution de caillots hémostatiques et du fibrinogène.

2.3 Le C1 inhibiteur (C1-INH)

Le C1-inhibiteur (C1-INH), est une glycoprotéine appartenant à la famille des serines ("serins protéase inhibitor"). Il est le principal régulateur des premières étapes d'activation de la voie classique du complément (C1r et C1s), de la coagulation, de la fibrinolyse ainsi que la régulation de la formation de kinine. Cette protéine est produite principalement par le foie, mais également par les monocytes activés, les fibroblastes, les plaquettes et les cellules placentaires (DAVIS, 2003) (FRANK, 2010).

2.3.1 Action sur la C1-estérase

L'activité du complément résulte d'une suspension de l'activité inhibitrice de C1-INH.

En présence d'un déficit en C1-INH, la voie classique du complément peut être activée de manière inappropriée ou excessive. Des complexes immuns déclenchent l'activation du premier composant C1 en C1 estérase. La C1 estérase réagit alors avec ses substrats naturels C4 et C2

pour former le complexe C4b2a. La formation de ce nouveau complexe (et l'activation de C3 qui l'accompagne) conduit à la production de peptides anaphylactiques, chimiotactiques et vasoactifs (C2b, C3a, C5a).

La protéine C1-INH bloque à la fois l'activation spontanée de C1 et la formation de C1 activé, ce qui empêche la formation du complexe C2-4 (DAVIS, 2003) (FRANK, 2010).

2.3.2 Action sur les autres cascades enzymatiques

Il est également le régulateur majeur du système de contact ou système générateur de kinines, par l'inactivation du facteur XII (facteur de Hageman) et de la kallicréine plasmatique. Le C1-INH régule la conversion de la prékallicréine en kallicréine. Le déficit en C1-INH entraîne une élévation de la kallicréine, et une augmentation de la synthèse des kinines dont la bradykinine.

La bradykinine quant à elle active U-TPA, permettant ainsi la synthèse de plasmine.

Il inhibe également le facteur XI dans la voie intrinsèque de la coagulation aboutissant à la dégradation de la fibrine grâce à l'action de la plasmine.

Il est important de comprendre que la plasmine est inhibé par le C1-INH, le déficit en C1-INH entraînera donc une possible activation de la cascade du complément (FRANK, 2010) (NANCEY, 2001).

Au vu de ces multiples actions physiologiques, on peut s'attendre à de grandes conséquences sur les différentes voies citées plus haut lors d'un déficit en C1-INH (DAVIS, 2003).

En effet, le déficit en C1-INH est responsable de pathologies rares, l'angiödème héréditaire et l'angiödème acquis. La pathogenèse est donc liée à la fonction du C1-INH.

Lors d'une crise d'angioédème, le système du complément et le système de contact sont tous deux activés (FRANK, 2010) (NANCEY, 2001).

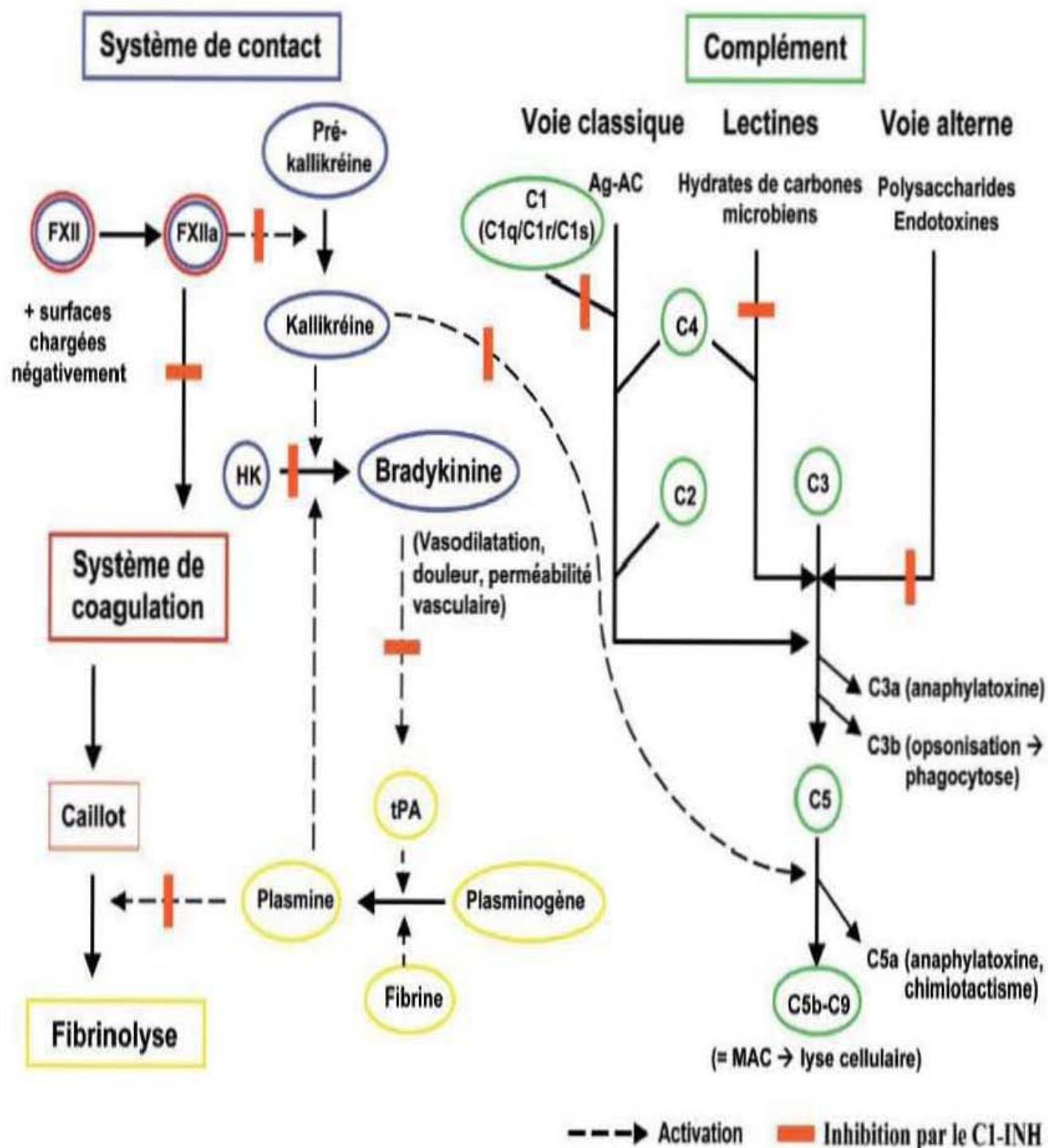


Figure 5: les différentes actions du C1-INH

3 Conclusion

L'angioédème est une pathologie rare héréditaire due à un déficit en C1-INH.

La pathogénèse est donc liée à la fonction du C1-INH.

Le C1-INH est le principal régulateur des premières étapes d'activation du complément, de la coagulation avec la régulation du système kallicréine-kinine et de la fibrinolyse. Un déficit en C1-INH entraîne donc une suppression de l'activité inhibitrice de C1-INH. Lors d'une crise le complément et le système de contact de la coagulation sont activés entraînant la formation de kinines (bradykinine) et de composants issus de la cascade du complément responsable de l'œdème. Dans le cas de l'angioédème il est important de noter que le déclenchement n'est pas le complexe antigène-anticorps mais dans de nombreux cas un traumatisme. Un traumatisme expose l'endothélium activant la coagulation donc le système kallicréine-kinine et par la suite la fibrinolyse. Les œdèmes sont secondaires à la libération principalement de kinines (composés très vasoactifs). De plus la fibrinolyse entraîne la formation de plasmine qui conduit à l'activation de C1. Il est toutefois important de noter que toutes les crises d'œdème ne sont pas dues à un traumatisme.

TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique peut être très différent d'un patient à l'autre même si ils sont de la même famille et avec la même mutation génétique.

1 Etiopathogénie - physiopathogénie

Dans le cadre de l'angiœdème à bradykinine, les crises sont souvent sporadiques, sans cause évidente, mais un certain nombre de facteurs déclenchant sont rapportés.

1.1 Les traumatismes

Les facteurs déclenchant les plus fréquents sont liés à la pression mécanique locale ou à un traumatisme même léger. Ces traumatismes sont décrits dans des proportions variables par beaucoup d'auteurs : 43% à 65% des patients (BLOHME, 1972). Selon DONALDSON (1966) et FRANCK (1976) les crises peuvent même être déclenchées par des efforts tels que le bricolage, le port de vêtement trop serré, la tondeuse à gazon, l'équitation ou encore les rapports sexuels... Une inflammation ou une infection des muqueuses étant une agression bactérienne des tissus sont considérés comme des traumatismes et peuvent également déclencher des crises.

Mais ces facteurs peuvent manquer parfois et des facteurs tels que le froid, l'alcool, ou la fatigue physique peuvent être responsables de crises (NANCEY, 2001).

1.2 Les facteurs psychologiques

Un stress émotionnel est un des facteurs du déclenchement d'une crise, puisqu'il est connu pour inhiber la synthèse hépatique du C1-INH.

Des facteurs psychologiques tel que les crises d'angoisse, l'anxiété, les émotions positives ou négatives, la fatigue peuvent être considérés comme des facteurs aggravants (NANCEY, 2001) (FRANK, 2008).

L'association des malades souffrant d'angioédème (AMSAO) a recueilli en 2010 les témoignages d'une trentaine de patients pour lesquels le stress joue un rôle prédominant dans le déclenchement des crises.

Le stress peut être en relation avec l'activité professionnelle : plusieurs patients ont noté une augmentation de leurs crises (fréquence ou intensité) en cas de difficultés et/ou surcharge de travail ou problèmes avec leur hiérarchie. Les évènements familiaux sont aussi source de stress : crise les jours de départ en vacances, crises fréquentes les jours de fêtes familiales (Noël, mariage) ou déclenchées par une mésentente ou un conflit au sein de la famille (disputes parentales, divorce). Selon ces patients, les crises sont également très fréquentes lors des examens scolaires (baccalauréat, examens universitaires) (CRAIG, 2009).

Le stress peut résulter de la crainte de déclencher une crise (laryngée ou invalidante), par exemple œdème facial le jour d'un Rendez-vous dentaire, sans aucun soin traumatisant.

Pour certains patients, la fréquence des crises a diminué significativement à partir de la mise à disposition des traitements d'urgence.

L'AMSAO a noté lors de ces témoignages la variabilité de la fréquence des crises en fonction du caractère du patient dans une même famille :

- Tempérament anxieux : nombreuses crises
- Tempérament insouciant: peu de crises

1.3 Les facteurs hormonaux

1.3.1 Menstruation-puberté, contraceptifs oraux

Une relation entre la maladie et l'activité hormonale sexuelle a été notée chez certains patients.

Ainsi les menstruations et les contraceptifs oraux chez la femme auront une influence sur la survenue des œdèmes (CABALLERO, 2007) (THOMAS, 1933).

A l'inverse, il est possible de ne constater aucune relation entre menstruation et incidence des crises : de nombreuses femmes ne semblent pas trouver d'aggravation lors de la menstruation (BECK, 1973) (BLOHME, 1972) (CABALLERO, 2007).

1.3.2 La ménopause

De même que la puberté en générale, cette relation est imprévisible, elle peut conduire à une atténuation, voir à un arrêt de son évolution. Dans une étude de LAMBERT H, et coll. 1983, une stérilisation chirurgicale par section-ligature des trompes utérines a entraîné un arrêt prolongée

des crises voir même une guérison. Une parente (tante) de cette patiente a vu ses crises disparaître après la ménopause. Cependant, ces relations avec l'activité hormonale ne sont retrouvées que dans un nombre limité de cas et ne permettent donc pas de tirer de conclusion générale.

1.3.3 La grossesse

La relation entre grossesse et AOH est variée. La grossesse peut être un moment d'atténuation ou d'aggravation de la maladie, voir même dans certains cas elle peut entraîner un arrêt total des crises d'AOH. Mais elle peut également être une circonstance de révélation de la maladie (DONALDSON, 1966)(NANCEY, 2001)(JUHLIN, 1969).

Il est possible de retrouver ces trois modalités chez une même patiente ainsi celle-ci peut ne présenter aucune crise pendant plusieurs grossesses puis avoir des manifestations d'AOH au cours d'une gestation ultérieure (NANCEY, 2001).

De plus, selon la période de gestation considérée la grossesse n'aura pas les mêmes modalités :

Le premier trimestre semble être une phase d'aggravation, où les crises paraissent être plus fréquentes et plus importantes, contrairement aux deux autres trimestres où l'activité est moins importante. Cependant attention à ne pas considérer cela comme une règle générale, en effet WEILER R.J et coll. 1973, témoignent d'un cas d'AOH où la patiente a vu apparaître un œdème laryngé au cours du troisième trimestre.

La grossesse a également souvent été décrite comme facteur déclenchant compte tenu du traumatisme physique lors de l'accouchement. Cependant selon une étude rétrospective de

FRANK en 1976, l'influence de la grossesse est difficilement interprétable. Dans cette étude, certaines femmes ont certes eu des crises, mais près de la moitié d'entre elles n'ont eu aucune crise avant ou après l'accouchement. Cette particularité a également été rapportée par de nombreux auteurs. Ainsi malgré l'important traumatisme lié à l'accouchement, il est fréquent de ne déclencher aucune crise mais il est habituel de voir apparaître des œdèmes pendant les suites de couches (BECK, 1973)(LAGRUE, 1992)(BLOHME, 1972)(LAURENT, 1987).

Tableau 1: Relation hormone/œdèmes d'après BOUILLET et al. (2010)

	Augmentation fréquente	Diminution fréquente
Puberté	++	
Ménopause		++
Pendant les menstruations	++	
Entre les menstruations		++
1er trimestre de grossesse	++	
3 ^{ème} trimestre de grossesse		++
Embryon AOH +	++ (Consommation C1-INH de la mère)	

1.4 Explications immunologiques

1.4.1 Déterminants du début de la crise d'angiœdème

Dans l'angiœdème héréditaire (AOH), il n'y a pas de preuve d'un rôle des interactions antigènes-anticorps. En effet, l'interaction du C1 avec le complexe antigène-anticorps est le mécanisme d'action permettant d'activer la cascade du complément lors de maladies infectieuses (fixation de l'anticorps à un antigène étranger bactérien ou viral, ou formation de complexes immuns circulants lors de maladies (ex : lupus érythémateux disséminé).

Bien que les crises d'angiœdème surviennent de manière imprévisible et spontanée, les traumatismes sont souvent le déclencheur dans près de la moitié des cas.

Un traumatisme expose l'endothélium et les autres interfaces contenant des protéines chargées négativement (ex : le collagène). Ces protéines peuvent activer le facteur de Hageman (XII). Le facteur de Hageman activé déclenche la réaction de la coagulation, la formation de kinine et la fibrinolyse. La fibrinolyse est activée par la plasmine et le C1-INH inhibe la plasmine. Or la plasmine est responsable d'une activation de la réaction complémentaire en activant C1. On obtient ainsi une activation de C1 suite à un traumatisme sans action d'un complexe antigène-anticorps. Un problème demeure cependant car toutes les crises œdémateuses ne sont pas secondaires à un quelconque traumatisme et tout traumatisme n'entraîne pas de poussée d'œdème (BORK, 2000).

1.4.2 La genèse d'un œdème

Deux hypothèses sont retrouvées : les œdèmes sont secondaires à l'activation d'un polypeptide vasoactif, provenant de la cascade du complément, et liés à l'activation du système des kinines pour les autres. En réalité ces deux systèmes sont probablement associés (BOUILLET, 2011).

1.4.2.1 Médiateur secondaire de la cascade du complément

Une augmentation de la perméabilité vasculaire suite à l'activation de C1 est envisageable.

L'hypothèse actuelle est celle d'un fragment de polypeptide, de faible poids moléculaire, ayant une activité « kinin-like », et étant dérivé du C2. Il augmenterait la perméabilité vasculaire provoquant ainsi les œdèmes, cependant il semblerait selon FRANK qu'un médiateur local interviendrait conjointement avec le complément pour la formation de ce peptide vasoactif (FRANK, 2010).

1.4.2.2 Rôle de la bradykinine

La bradykinine injectée en intradermique sur des patients n'entraîne pas de poussée œdémateuse. Cependant l'injection intradermique de bradykinine chez un sujet normal produit une zone érythémateuse et douloureuse. Ainsi, beaucoup d'auteurs pensent que le déclenchement de système kallicréine-kinine qui aboutit à la formation de bradykinine est responsable des épisodes œdémateux. Rappelons également que la bradykinine est un médiateur de la douleur et augmente la perméabilité vasculaire, permet une broncho constriction, et une contraction des muscles lisses intestinaux et utérins (BOUILLET, 2011).

1.4.3 Déterminants de la fin de la crise d'AOH

Pourquoi la crise œdémateuse cesse-t-elle spontanément ?

C'est une question toujours insoluble, cependant plusieurs hypothèses sont envisagées.

La baisse de concentration des substrats naturels de la C1 estérase (le C2 et C4) ainsi que la baisse de la synthèse de C1 pourraient en être la cause.

La baisse de concentration plasmatique des Kinines explique probablement l'épuisement de la crise (BOUILLET, 2011).

1.5 Conclusion

Il existe différents facteurs déclenchant un œdème, le plus fréquent étant les traumatismes physiques même minimes.

Sachant que les crises sont souvent déclenchées localement, les traitements dentaires sont particulièrement dangereux en raison de la proximité des voies respiratoires.

Les facteurs psychologiques ont également un grand rôle dans le déclenchement. Il est important de signaler que les deux facteurs, traumatismes et facteurs psychologiques se conjuguent parfois voir même se potentialisent.

Bien qu'il existe une corrélation entre crise et facteurs hormonaux, il est impossible de prévoir le rôle des menstruations, de la ménopause ou de la grossesse, ni la fréquence et l'intensité des crises chez ces patientes. Chaque épisode de douleurs abdominales au cours des menstruations peut poser un problème de diagnostic (ne sachant pas si la patiente présente des douleurs liées

à la menstruation ou à une crise d'AOH). Cette hypothèse doit être envisagée surtout s'il s'agit d'un premier épisode chez une patiente ayant des antécédents familiaux d'AOH.

En général, la grossesse semble avoir une action bénéfique sur l'évolution de l'AOH, surtout pendant les deux derniers trimestres mais peut à l'inverse être la cause de révélation de la maladie ou être responsable de son aggravation. Il existe toutefois un paradoxe entre l'accouchement (traumatique) et l'absence fréquente d'œdème (reprise des manifestations d'AOH en suites de couches le plus souvent).

Ainsi l'évolution des manifestations d'AOH est différente d'une patiente à l'autre mais également chez une même patiente d'une grossesse à l'autre.

2 Tableau clinique

2.1 Age et circonstances de découverte, évolution au cours de la vie

On note un retard de diagnostic important conjugué à une certaine difficulté de préciser l'âge des premières manifestations cliniques. Ceci est essentiellement dû à la méconnaissance de la maladie par les praticiens mais aussi par les patients. Pour l'angioédème héréditaire, on estime que le diagnostic effectif peut être posé en moyenne que 7 à 12 ans après la première crise (BOUILLET, 2010)(GOMPELS, 2005).

La maladie débute dans la vie des patients majoritairement dans la 1ère décennie, en effet, 64% des patients découvrent leur maladie avant l'âge de 30 ans (CHAUVIN, 2010).

Il est donc clair que c'est une maladie de l'enfance et de l'adolescence (survenant en général avant l'âge de 12 ans) plutôt que de la petite enfance (proportion restreinte de cas avant l'âge de 2 ans). Il est possible mais plus rare de voir débuter la maladie à l'âge adulte, dans la 2ème décennie, la 3ème décennie ou la 4ème décennie (c'est-à-dire après 50-60 ans) (DU-THANH, 2011).

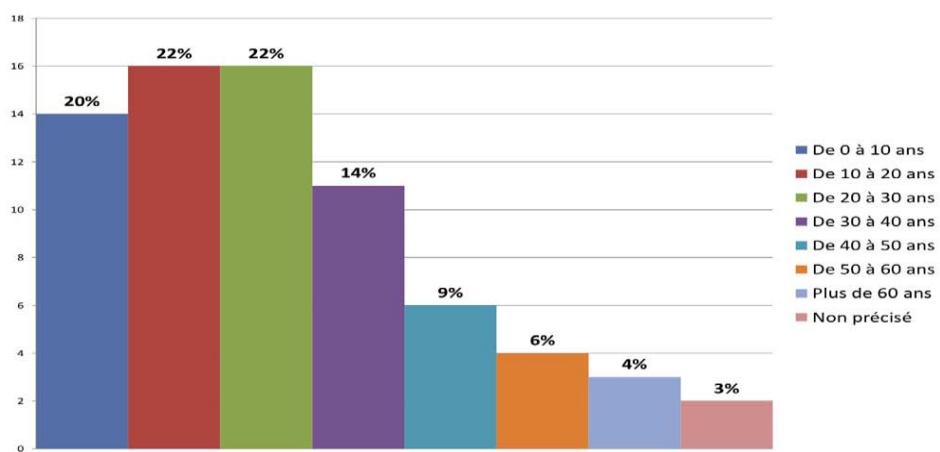


Figure 6: Age de découverte de la maladie. (CHAUVIN et al. 2010)

Comme nous l'avons dit précédemment, les premiers symptômes peuvent apparaître à n'importe quelle décennie, mais souvent pendant l'enfance, ils sont alors modérés et deviennent beaucoup plus sévères dès la puberté. De plus une fille sur deux verra ses symptômes s'aggraver avec la puberté. Ainsi la maladie va s'aggraver pendant un certain nombre d'année, en général pendant la 2ème et 3ème décennie (en termes de fréquence et d'intensité) pour finir par être moins invalidante (CICARDI, 1982) (DONALDSON, 1966) (GUTUB, 1986) (HARTMANN, 1976) (HARTMANN, 1974).

La découverte de la maladie est souvent due à la présence de symptômes (67%): crises abdominales comportant vomissements, douleurs intenses et diarrhées; œdèmes transitoires et récidivants de la sphère ORL, avec parfois gêne laryngée et dysphonie. Dans d'autre cas il fait suite à un dépistage familial (18%), ou les deux à la fois (14%) (CHAUVIN, 2010).

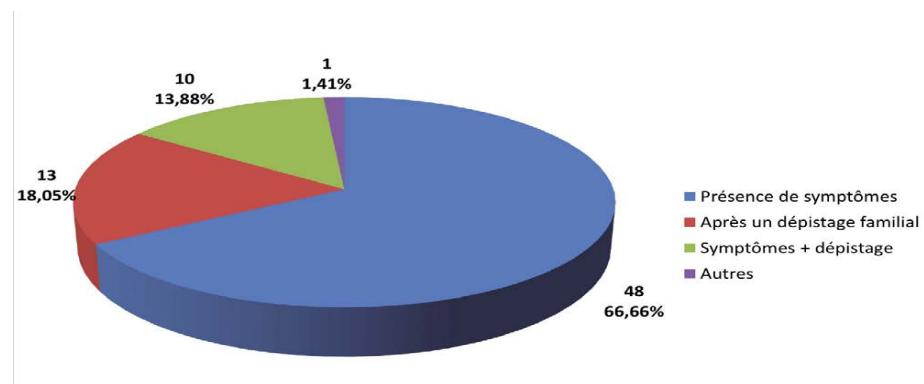


Figure 7:Circonstances de découverte de la maladie. (CHAUVIN et al. 2010)

Les patients à début tardif découvrent le plus souvent leur maladie à l'occasion d'événement ayant valeur de facteur déclenchant, comme un accouchement (WEILER, 1973) (SAURAT, 1971), ou l'introduction d'un IECA² ou encore d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause, médicaments qui sont d'ailleurs formellement contre-indiqués (LUNN, 2010).

2.2 Prodromes

La survenue de prodromes avant une crise d'AOH est fréquente, ils peuvent alerter le patient.

Selon PREMETTA en 2009 et NANCEY en 2001, 91% des patients seraient capables de prédire l'œdème. Dans 70,5 % des cas on peut relier prodrome et œdème.

Leur existence n'est cependant pas constante et ils peuvent différer d'un patient à l'autre. Ainsi l'étude de BLOHME en 1972, montre qu'ils existent chez 62% de leurs patients, ce pourcentage étant établi à 57% par CICARDI en 1982 dans son étude de 104 cas.

Mais le patient doit cependant apprendre à identifier ces prodromes.

Les prodromes peuvent être de deux ordres, généraux et locaux :

2.2.1 Les signes généraux :

Ils se résument le plus souvent à une sensation de malaise général avec fatigue, soif ou faim intense, mauvaise digestion, anxiété, irritabilité (BLOHME, 1972) (BECK, 1973) (CICARDI, 1982) (DONALDSON, 1966) (JAEGER, 1976) (PREMETTA, 2010).

² Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

2.2.2 Les signes locaux :

Ils précèdent l'apparition de l'œdème de quelques heures (voir même de 12 à 24h) et concernent les zones cutanées où apparaitra ensuite l'œdème.

Voici quelques exemples non exhaustifs :

Les patients décrivent souvent une sensation de picotement local avant l'apparition de la tuméfaction ou une sensation de « **tension rénitente** ». Cette sensation pouvant aller au maximum jusqu'à la perception d'un nodule sous cutané (PREMETTA, 2010).

DONALDSON V.H (1966), OSLER W (1888) et d'autres auteurs décrivent l'apparition d'une bande érythémateuse étroite qui circonscrit une zone de peau plus banche que la normale (cette zone correspond au futur œdème). Cet aspect a été décrit par différents auteur comme « **érythème serpigineux** » ou « **marginé** » (HAUPTMANN, 1977) (LUNDH, 1968).

DONALDSON V.H, 1966, décrit également des « **marbrures** » violacées pouvant précéder l'œdème ou même être la seule manifestation de la maladie.

Bien que normalement ne se manifestant pas dans un cas d'AOH, un prurit peut de façon exceptionnelle précéder l'œdème (PREMETTA, 2010).

ADAMS S.J, 1984, a décrit deux cas apparentés **d'hématomes** spontanés (pouvant survenir également isolément) ayant précédé l'œdème.

2.3 Description de l'œdème

Le déficit en C1-INH se manifeste par une tuméfaction localisée et soudaine sous-cutanés ou sous-muqueuse. L'œdème est circonscrit, blanc, mou, déformant et survenant par crise. Il apparaît en quelques heures et dure 3 à 5 jours puis disparaît sans séquelles et sans laisser de trace. L'œdème est non inflammatoire et non prurigineux. Il n'y a pas d'urticaire associée mais il peut être précédé d'un rash réticulaire (DU-THANH, 2011) (NANCEY, 2001).

Les œdèmes sont classiquement ubiquitaires, souvent asymétriques, notamment au visage. En général, il n'a pas de caractère migrateur, mais il peut aussi survenir à plusieurs endroits du corps et avoir un caractère polycyclique (HARTMANN, 1983). Il est également possible que débutant par une extrémité (main-pied), il s'étende jusqu'à envahir le membre concerné.

Il est parfois tellement important qu'il devient non dépressible et empêche le jeu articulaire.



Figure 8: œdème de la main droite (BOUILLET et al.)



Figure 9: patient atteint d'angioédème héréditaire Boccon-gibod I et al. (2010)

2.4 Critère de diagnostic clinique positif et localisation de l'œdème

2.4.1 Les manifestations cutanées

Les manifestations cutanées dans l'AOH sont l'un des critères de diagnostic positif de la maladie.

C'est par elles que William OSSLER a décrit et individualisé le concept de l'AOH en 1888. Elles sont aussi les plus fréquentes des manifestations de l'AOH, qu'elles surviennent seule ou associées. Selon les données rapportées par BLOHME G (1972), CICARDI M (1982), FRANCK M.M (1976), HARTMANN L (1983) on remarque que ces manifestations cutanées apparaissent chez 75% à 100% des patients selon les séries.

Ce sont donc ces signes cutanés qui vont attirer le praticien et l'amener à évoquer le déficit héréditaire en C1-INH.

Tableau 2: récapitulatif des données de l'AOH dans les séries de plusieurs auteurs

AUTEURS	BLOHME	CICARDI	DONALDSON	FRANCK	HARTMANN
Nb de patients	21	104	47	28	185
Signes cutanés	100%	86%	--	96%	85%
Signes digestifs	81%	75%	--	93%	44%
Diarrhée	66%	--	--	88%	--
Œdème laryngé	70%	78%	--	64%	42%
Décès par œdème laryngé	--	--	--	13%	18%
Prodromes	62%	57%	--	--	--
Facteurs déclenchant Traumatiques	--	43%	65%	54%	--
Age de début	70% avant 13 ans	50% avant 13 ans	79% après 20 ans	66% avant 13 ans	71% avant 16 ans

Si l'œdème est localisé préférentiellement dans les endroits où la peau est plus lâche (le visage (front, paupières, lèvres, langues, joues, muqueuses buccales) ou les parties génitales), il touche également très fréquemment les régions palmoplantaires (DU-THANH, 2011).

Il siège plus particulièrement aux extrémités (mains-pieds) plutôt qu'au niveau de la racine des membres (FRANCK, 1976) (GUTUB, 1986) (WEILER, 1973).

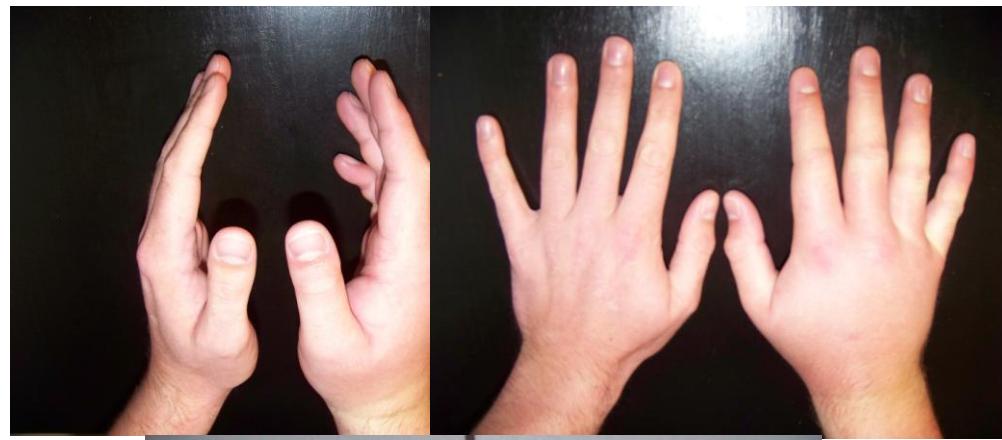


Figure 10: Œdème de la main droite du patient, vue du dessus et vue de profil



Figure 11: Œdème du pied droit du patient

Il touche moins fréquemment la langue, la gorge (dont le larynx), les organes génitaux externes et le système urinaire. Le périnée et les organes génitaux externes peuvent être atteints associés plus ou moins à un œdème des voies excrétrices urinaires ou aux organes génitaux internes (l'œdème peut être déclenché par des microtraumatismes comme des rapports sexuels) (FRANCK, 1976). Cependant il peut apparaître n'importe où sur le corps.

Les manifestations cutanées de l'AOH se reproduisent de façon plus ou moins périodique, les intervalles libres entre deux crises pouvant varier d'une semaine à plusieurs années.



Figure 12: Cédème facial typique de la face survenant au décours d'une crise d'OAN (Laurent J et al.)

2.4.2 Les manifestations digestives

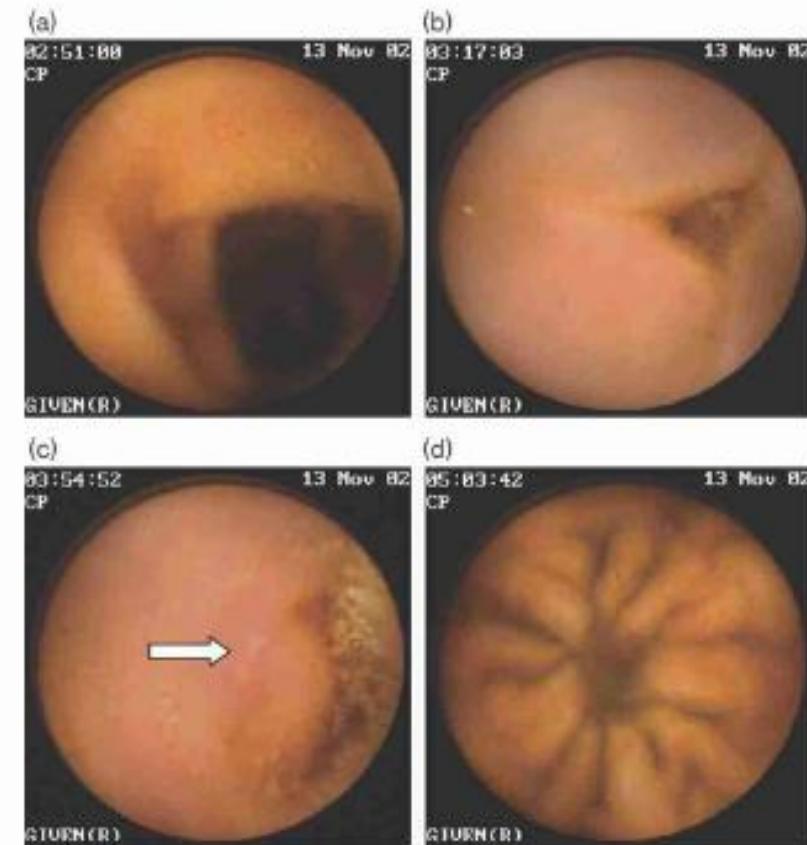
Les manifestations digestives de l'AOH sont importantes. Le tractus gastro-intestinal est souvent touché, provoquant des symptômes pouvant aller parfois jusqu'à simuler un tableau clinique chirurgical, il s'agit de crises pseudo-occlusives nécessitant parfois des hospitalisations (BYRD, 2008).

Il est connu que de nombreux patients atteints d'AOH ont subi au cours de leur vie, suite à une crise digestive sévère, des interventions chirurgicales non nécessaires (Laparotomie pour syndrome occlusif, appendicectomie...) avant que le diagnostic d'AOH ne soit posé (BOWIE, 2007) (CICARDI, 1982) (HARTMANN, 1983).

Malgré le caractère inutile de ces opérations pratiquées pour des syndromes abdominaux chirurgicaux, elles ont permis de récolter des informations. En effet les organes les plus souvent

touchés sont l'appendice, l'intestin grêle, la vésicule, mais les organes pleins peuvent également être atteints (pancréas) (MOULIAS, 1977)(NANCEY, 2001) (WEILER, 1973).

Macroscopiquement, ces organes sont infiltrés par l'œdème intéressant les trois couches (sous muqueuse, muqueuse, séreuse) et ils ne sont pas inflammatoires.



Femme de 65 ans, crise abdominale, AOH type I, vidéocapsule

- a) Muqueuse normale
- b) œdème de l'iléon; capsule stoppée
- c) Plus d'œdème, lumière intestinale normale mais lésions ulcéreuses de la muqueuse
- d) Muqueuse redevenue normale

Figure 13: crise abdominale, vidéocapsule (ZINGALE et al. 2008)

Il existe à l'examen clinique un abdomen douloureux, météorisé, avec parfois une défense sans point d'appel évident. L'abdomen sans préparation montre des niveaux hydro-aériques.

Si une opacification digestive barytée est pratiquée, elle met en évidence des anses dilatées avec élargissement du pli muqueux (aspect « en empreintes de pouce ») et parfois des lacunes

multiples, disséminées préférentiellement au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Cette sémiologie radiologique traduisant l'œdème pariétal transmural disparaît sans laisser de traces après la crise et peut aussi être mise en évidence sur un examen tomodensitométrique. Une exsudation péritonéale est également possible au cours ou au décours immédiat de la crise d'OAN. CetE ascite détectée à l'échographie, parfois ponctionnable disparaît rapidement en quelques jours après la crise (NANCEY, 2001) (SHAH, 1995).

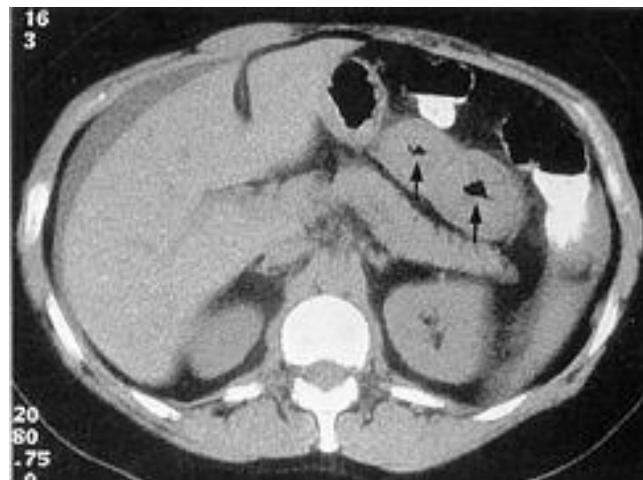


Figure 14: Examen tomodensitométrique abdominal au cours d'une crise d'OAN montrant un œdème pariétal de l'intestin grêle avec rétrécissement de la lumière intestinale (flèche). (Nancey S, 2001)

Ce tableau pseudo-occlusif présente des douleurs intenses, en effet 69% des patients ont un EVA à 10. L'EVA est une échelle visuelle analogique qui permet d'évaluer l'intensité de la douleur par le patient. La douleur est donc le signe le plus important mais on observe également des vomissements dans 73.3% des cas, un arrêt possible des matières et des gaz suivie de diarrhées pour 40.6%. Ces diarrhées peuvent être responsables de déshydratation proche du

choc volémique. Il est fréquent de retrouver une notion de pesanteur digestive avec ralentissement voir arrêt du transit (SHAH, 1995).

Ces épisodes douloureux durent environ 3.3j en moyenne avec un alitement moyen de 50h. Compte tenu de la sévérité de la douleur il convient souvent d'utiliser le terme « attaque abdominale ».

A noter également que 93.3% des patients ayant un AOH feront au moins une localisation abdominale au cours de leur vie. Les crises abdominales peuvent être fréquentes et sévères et influer sur leur vie quotidienne. Chez un quart des patients, les attaques abdominales sont les premiers symptômes de la maladie, une ascite abondante (épanchement liquidien intra-abdominal) est aussi possible (BELTRAMI, 2006) (SHAH, 1995).



Figure 15: œdème de la paroi gastrique (Nancey S, 2001)

Il existe souvent une zone de prédisposition pour chaque patient, cependant la crise peut apparaître à n'importe quel endroit de l'abdomen. A l'instar des manifestations cutanées de

l'AOH, les douleurs abdominales se reproduisent de façon plus ou moins périodique, les intervalles libres entre deux crises pouvant varier d'une semaine à plusieurs années (BECK, 1973) (DONALDSON, 1966) (HARTMANN, 1976).

Avant de retenir le diagnostic d'AOH, il convient d'éliminer les affections digestives chirurgicales. L'AOH ne donne qu'exceptionnellement des signes d'irritation péritonéale, ni même de signes d'ordre infectieux. De même, la durée courte des signes abdominaux est très caractéristique, de un à trois jours.

Suite à l'examen clinique et para clinique on peut exclure l'AOH en faveur d'autres pathologies d'organe : 1-affection pancréatique, 2- affection vasculaire, 3- affections gastrique ou colique

2.4.3 Les manifestations respiratoires

Bien qu'il semble que ces manifestations soient les moins fréquentes des trois signes cardinaux de l'AOH, elles n'en sont pas moins préoccupantes.

L'œdème du larynx est souvent associé à celui de la face (front, paupières, lèvres, langue, joues, muqueuses buccales) (AYGOREN-PURSUN, 2009).

La localisation au niveau du larynx peut se révéler fatale dans 25% des cas en l'absence de traitement adapté, ce chiffre est bien heureusement revu à la baisse depuis que

l'on dispose de traitements efficace. Ce sont des crises d'étouffement qui sont responsables de près de la moitié



Figure 16: Obstruction des voies respiratoires par œdème laryngé nécessitant une prise en charge médical urgente (FAIN O et al.)

des décès, causés par un œdème du larynx. Il n'est pas rare que celui-ci résulte d'une intervention odontologique ou d'une amygdalectomie. Gardons à l'esprit qu'un acte invasif, comme une intubation trachéale nécessités par une anesthésie générale, est très dangereux, en effet l'œdème survenant suite à l'intubation est souvent beaucoup plus grave. Se pose alors la question du bénéfice d'une prise en charge sous anesthésie générale lors de soins odontologiques ! (DU-THANH, 2011) (JORIS, 1986).

Outre les signes prodromiques généraux décrits précédemment (malaise général...), il existe souvent des prodromes locaux survenant quelques heures avant l'apparition d'un œdème. Dans le cadre d'une localisation laryngé, une sensation de gonflement de la langue, une tension de la peau du thorax peuvent être détectée. Mais le signe le plus évocateur n'en est pas réellement un, en effet un œdème profond de la face et des lèvres va souvent aboutir à un œdème laryngé...

En même temps que les signes cutanés peuvent apparaître les signes fonctionnels tels qu'une dyspnée, une dysphonie, une dysphagie, une toux sèche, irritative (atteinte de l'oropharynx et du larynx). La cyanose, dernier signe fonctionnel qui est le plus préoccupant, doit susciter une attitude thérapeutique d'urgence (CHAUVIN, 2010).



Figure 17: coronal section of the CT scan of head (œdème provoquant une oblitération complète des voies aériennes supérieures, avec œdème de la langue et des lèvres) (FAIN et al.)

Avant que l'on dispose du Danazol, il était fréquent d'aboutir à une trachéotomie réalisée en urgence ou au décès par asphyxie du patient suite à une crise respiratoire. De nos jours, cette tendance à la baisse du nombre de décès par asphyxie est accentuée par la mise sur le marché de traitements des crises sévères de l'AOH tel que le Firazyr® et le Berinert®. Heureusement il est fréquent que les crises respiratoires se résolvent spontanément et sont dans leur majorité mineure n'évoluant pas vers cette issue fatale, tant redoutée par les patients et les praticiens. Il est intéressant de noter que l'œdème laryngé survient de moins en moins fréquemment après 40 ou 50 ans, même si la fréquence de survenue des crises respiratoires reste comparable aux autres manifestations de l'AOH (variable et non prévisible) (FRANK, 2004).

2.4.4 Autres Manifestations

On peut observer, plus rarement, une atteinte du thorax, des muscles, des articulations, des reins, de l'œsophage ou encore du système nerveux central. D'autres manifestations peuvent donc être rencontrées (BORK, 2006)(NANCEY, 2001):

- Céphalées durant 1-2j résistantes aux antalgiques.
- Signes urinaires: cystalgie, spasme, anurie, rétention aigue d'urine.
- Douleur thoracique avec dyspnée ou manifestations respiratoires à type d'oppression non lié a un œdème laryngé.
- Arthralgies des épaules et/ou des hanches.
- Induration circonscrite dans les muscles.
- Douleur œsophagienne.

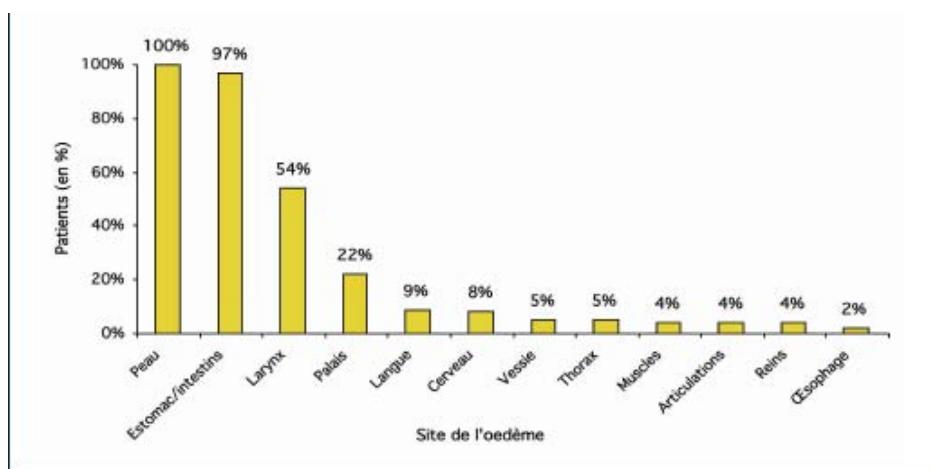


Figure 18: type de crise chez 201 patients selon BORK et al (2006)

2.5 Classification

Cette classification est définie selon le mécanisme responsable dans le déficit fonctionnel de C1-INH :

2.5.1 Les différents phénotypes d'angiœdèmes héréditaires

2.5.1.1 *Le type I*

Le type I représente 80 à 85% des patients atteints d'AOH.

L'angiœdème héréditaire (AOH) de type I, est provoqué par un déficit quantitatif de la protéine C1-INH présente dans le plasma. Cette anomalie est due au fait qu'un seul des deux gènes du chromosome 11, codant pour le C1-INH, est fonctionnel.

Les taux plasmatiques se situent généralement entre 5 et 30% au lieu des 50% normalement, ce qui s'explique par une augmentation du catabolisme in vivo du C1-INH, et/ou possiblement par une diminution de la production, même chez les patients asymptomatiques.

Cependant, des données montrent que certaines substitutions d'acides aminés rencontrées dans l'AOH de type I pourraient affecter le transport intracellulaire du C1-INH et entraîner une réduction marquée, voire le blocage complet, de la sécrétion de la protéine (DU-THANH, 2011) (FRANK, 2008) (NANCEY, 2001).

2.5.1.2 *Le type II*

Le type II représente 15 à 20% des patients.

Dans l'angiœdème héréditaire (AOH) de type II, il s'agit d'un déficit qualitatif en C1-INH.

La concentration plasmatique effective de C1-INH est normale ou élevée mais la molécule n'est pas pleinement fonctionnelle.

Les études *in vitro* montrent que la production de C1-INH dans l'AOH de type II est normale, contrairement à ce qui s'observe dans la maladie de type I. On trouve dans le plasma des concentrations élevées de C1-INH dysfonctionnel, parce que la protéine mutante est secrétée normalement mais est incapable de former des complexes avec les protéases, ce qui allonge sa demi-vie dans la circulation (DU-THANH, 2011) (FRANK, 2008) (NANCEY, 2001).

2.5.1.3 Le type III

L'angiœdème héréditaire (AOH) de type III a été décrit par BORK K, 2000 et BINKLEY K.E, 2000.

Ces articles décrivaient des cas présentant les signes cliniques caractéristiques du déficit en C1-INH, cependant on observe une normalité du taux du C1-INH et un C4 normal.

Il s'agit toujours de femmes et le mode de transmission paraît être dominant.

Cependant, l'AOH de type III peut se manifester chez l'homme (BORK, 2006).

2.5.2 Le phénotype angiœdème acquis

L'angiœdème acquis (OAA) s'observe chez des patients plus âgés (vers 60 ans) et est beaucoup plus rare que les formes génétiques. Cependant de nombreuses observations ont été publiées depuis 1969, année pendant laquelle COSTANZI a publié la première observation d'OAA (AYGOREN-PURSUN, 2009) (BOUILLET, 2010).

Il n'y a pas d'antécédents familiaux, donc pas de caractère génétique transmis lors de l'atteinte familiale. Les examens biologiques montrent une baisse pondérale et fonctionnelle de C1-INH

associée à une baisse du C1q qui signifie la forme acquise (BOUILLET, 2010). En effet le taux de C1q est normal dans les formes héréditaires (BECK, 1973) (FRANK, 2008).

Dans la majorité des observations, le syndrome est associé à une maladie lymphoproliférative bénigne ou maligne ou autre type de cancer ou, moins souvent, à des désordres auto-immuns (WASSERFALLEN, 1995).

Le déficit en C1 inhibiteur peut être asymptomatique au cours des syndromes lymphoprolifératifs mais la correction du déficit est inconstante même après traitement du syndrome lymphoprolifératif (BIBI-TRIKI, 2004).

Le traitement est toutefois en priorité celui de la maladie associée qui permet alors de contrôler au mieux les angioédèmes (AYGOREN-PURSUN, 2009).

2.5.2.1 Le type I et le type II

Il existe deux types d'OAA (FRANK, 2008):

-Type I : destruction de la fonction du C1-INH par le système immunitaire et le système lymphoprolifératif (bénin ou malin comme les leucémies, les myélomes multiples, ou encore les lymphomes non hodgkinien) ; son catabolisme est augmenté.

L'angioédème peut être révélateur de ces pathologies.

-Type II : Présence d'auto-anticorps anti C1-INH, qui détruisent sa fonction.

La distinction entre le type I et le type II réside en la présence d'anticorps anti C1-INH ou non.

2.5.2.2 Type médicamenteux

Le type médicamenteux est un angioédème acquis et œstrogèno-dépendant. Selon le Dr L. BOUILLET (Médecine interne du CHU Grenoble) 5 cas d'OA lié aux contraceptifs oraux ont été rapportés lors de la 2ème conférence sur l'angioédème qui se déroulait à Budapest en 2001. Suite à la suppression du contraceptif (Cyproteronacétate : Diane 35®), une diminution de l'œdème et un retour à la normal du taux de C1-INH a été observé. Il semblerait que l'effet androgène des contraceptifs modifie les protéines relatives à la coagulation.

2.5.2.3 Type lié aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), prescrit chez les patients prédisposés (1 à 3/1000 consommateur de médicaments) et présentant des antécédents d'urticaire et/ou un taux bas d'Inhibiteur de C1-estérase, peut entraîner la survenue d'angioédème. La prise d'IEC expose à un risque d'angioédème chez 0,5% environ des patients. (BOUILLET, 2010) (KOSTIS, 2004).

Les IEC sont utilisés dans le cadre d'un traitement d'hypertension et d'insuffisance cardiaque et utilisé aussi en cas d'infarctus du myocarde. Ils favoriseraient l'angioédème par inhibition de la dégradation de la bradykinine.

Les formes secondaires aux IEC peuvent en partie être expliquées par l'accumulation de bradykinine due à l'inhibition de sa dégradation. Le dosage pondéral et fonctionnel du C1 inhibiteur et la fraction C4 du complément sont normaux, même pendant la crise. La survenue de l'œdème se fait habituellement dans un délai d'une semaine après le début du traitement

mais une latence dépassant plusieurs mois a été décrite. L'œdème atteint avec préférence la langue et les lèvres, et engage le pronostic vital dans 20 % des cas par atteinte des voies respiratoires. Aucun protocole thérapeutique de ces formes n'a été défini, l'efficacité du C1-INH concentré avait déjà été rapportée (GELEE, 2007).

La survenue d'un angioœdème sous ce type de médicament impose l'arrêt définitif du médicament et l'interdiction de tout médicament de la même classe. Après arrêt du traitement on observe une disparition des œdèmes. Il faut doser le C1-INH dans tous les cas en vue d'éliminer un angioœdème acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la crise liée aux IEC (BOUILLET, 2010) (DU-THANH, 2011).



Figure 19: œdème sous IEC (Boccon-gibod et al. 2010)

Femme 48 ans

Urgence : œdème des lèvres depuis quelques heures

HTA traitée par Enalapril depuis 1 mois.

Arrêt IEC

Régression de l'œdème.

2.5.2.4 Type sporadique ou idiopathique

Il existerait 70 patients au total porteur de cette forme d'AOB sporadique le plus souvent et sans anomalie du C1-INH. Cette forme a donc été dénommée angioédème à bradykinine sporadique idiopathique. Il est important de noter que certains patients avaient déclenchés leur première crise sous IEC, mais sans aucune amélioration après plusieurs mois d'arrêt (DUTHANH, 2011).

2.6 Méthodes et dosage : diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic d'AO dépend du dosage des protéines impliquées dans le système du complément. Les dosages peuvent se faire n'importe quand (en dehors ou lors de crise). Les résultats ne sont pas influencés par les circonstances au moment du prélèvement (BOUILLET, 2010) (ROSEN, 2005) (WEILER, 2006).

2.6.1 Diagnostic d'orientation

2.6.1.1 CH50

Le dosage du complément hémolytique 50 (CH50) permet de mesurer l'activité fonctionnelle des protéines du complément et apprécie l'activité fonctionnelle globale de la voie classique et de la voie finale commune. Une exploration peut être motivée dans le contexte d'infections bactériennes à répétition, de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux

systémique, ou d'un éventail large de pathologies qui sont associées à une consommation par la voie classique et/ou par la voie alterne. Le CH50 est un test très utile pour le dépistage des déficits en composants du complément (DROUET, 2008)(NANCEY, 2001).

2.6.1.2 Dosage du C3

Le C3 est le composé du complément le plus aisément dosable cependant il est généralement normal chez les patients atteints d'AOH, bien que des études le concernant montre pourtant une légère hyper concentration (DROUET, 2008) (NANCEY, 2001).

2.6.1.3 Dosage de C4 et C2

Comme rappelé plus haut le déficit en C1-INH entraîne une libération de l'activité estérasique de C1 qui conduit à une hyperconsommation des substrats C4 et C2.

On trouve en effet des taux élevés de métabolites du système de contact lors des épisodes d'angioédème et on mesure alors des taux abaissés de C2 et de C4. Néanmoins, même pendant les périodes asymptomatiques, les taux de C2 et de C4 sont pratiquement toujours abaissés, mais dans une moindre mesure (DROUET, 2008) (NANCEY, 2001).

	En crise	En dehors des crises
CH50 (complément hémolytique total) (77-129 UCH50/ml)	Diminué (<50)	Normal (Environ 100)
C4 (immunochimique) (157-257 mg/l)	Très Diminué (<60)	Diminué (<100)
C3 (immunochimique) (825-1140 mg/l)	Normal ou Diminué (1000 mg/l)	Normal (1000 mg/l)

Tableau 3: Diagnostic d'orientation

2.6.2 Diagnostic de certitude

2.6.2.1 Dosage du C1-INH

Tous les patients suspectés d'avoir un déficit en C1-INH doivent bénéficier d'un dosage de C4. A noter que le diagnostic positif est établi par le dosage du taux sérique du facteur C4 du complément et de la concentration sérique du C1-INH.

Si le taux de C4 est normal, il est en général inutile d'aller jusqu'au dosage du C1-INH.

Si le taux de C4 est diminué, il faut au contraire évaluer le taux du C1-INH (sérique puis fonctionnel) (BOUILLET, 2010) (ROSEN, 2005) (WEILER, 2006) :

- Si C1-INH sérique est diminué ou très diminué, il s'agit d'un angioédème héréditaire de type I.
- Si le C1-INH (sérique) est normal, il faut alors tester la fonction du C1-INH afin de rechercher un angioédème héréditaire de type II ou d'un angioédème acquis. Les dosages du C1q et d'anticorps anti-C1-INH ne doivent être demandés qu'en cas de suspicion de forme acquise.
- Si le C4 est abaissé mais le C1-INH (sérique et fonctionnel) est normal il s'agit soit d'un type III, soit d'un angioédème médicamenteux, soit un angioédème idiopathique (NANCEY, 2001). En cas de suspicion de type III, il faut alors rechercher une mutation sur le gène F12.

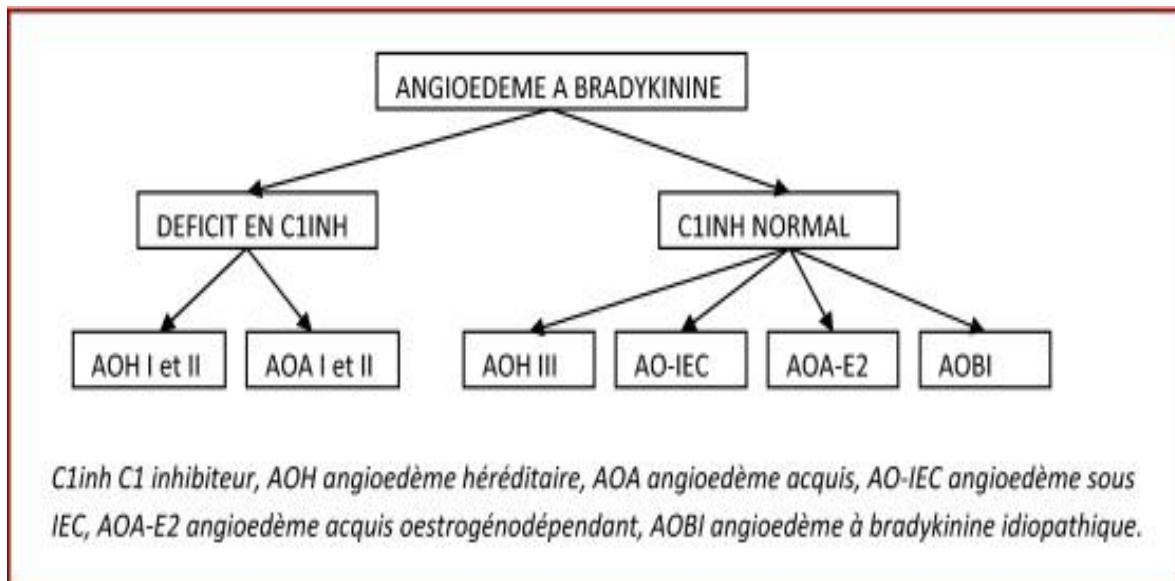


Figure 20: Classification des angioédèmes à bradykinine d'après BOUILLET et al.

Le prélèvement sanguin et le dosage du C1-INH sont techniquement plus compliqués, raison pour laquelle ce test n'est pas effectué d'emblée. Lorsque les dosages obtenus sont anormaux, il est très important de faire un deuxième dosage afin de confirmer les résultats obtenus. En revanche en cas de normalité des dosages, il n'y a pas lieu de recontrôler. Le diagnostic est confirmé par des explorations qui sont du domaine de la biologie spécialisée (BOUILLET, 2010) (WEILER, 2006) (ROSEN, 2005).

Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est donc indispensable pour une bonne prise en charge des patients. (cf. au centre de référence des angioédèmes du CHU de Grenoble)

Dosage Syndrome	C1-INH (Concentration sérique) (210-345mg/l)	C1-INH (Fonction (activité inhibitrice)) (17,2 – 27,4 U/ml)	C1q (84-116%)	Auto anticorps anti-C1- INH (Elisa)
Angioédème héritaire Type I	Très Diminuée (<100 mg/l)	Très Diminuée (<7 U/ml)	Normal (Environ 100%)	Négatif
Angioédème héritaire Type II	Normal Ou Augmenté <td>Très Diminuée (<7 U/ml)</td> <td>Normal (Environ 100%)</td> <td>Négatif</td>	Très Diminuée (<7 U/ml)	Normal (Environ 100%)	Négatif
Angioédème héritaire Type III	Normal	Normal	Normal Environ 100%)	Négatif
Angioédème héritaire Acquis	Normal Ou Diminuée	Diminuée (<12 U/ml)	Diminué Ou Rarement normal <td>Négatif dans le type I Positif dans le type II</td>	Négatif dans le type I Positif dans le type II

Tableau 2 : Bilan biologique du C1-INH 1 : diagnostic de certitude

En conclusion, c'est le dosage de C4 et de C1-INH qui permet de poser le diagnostic biologique de la maladie.

2.7 Le diagnostic génétique

Il repose sur l'exploration biologique et clinique du sujet et de sa famille. Puis à la réalisation d'un arbre généalogique, permettant de confirmer la transmission autosomique dominante de la maladie.

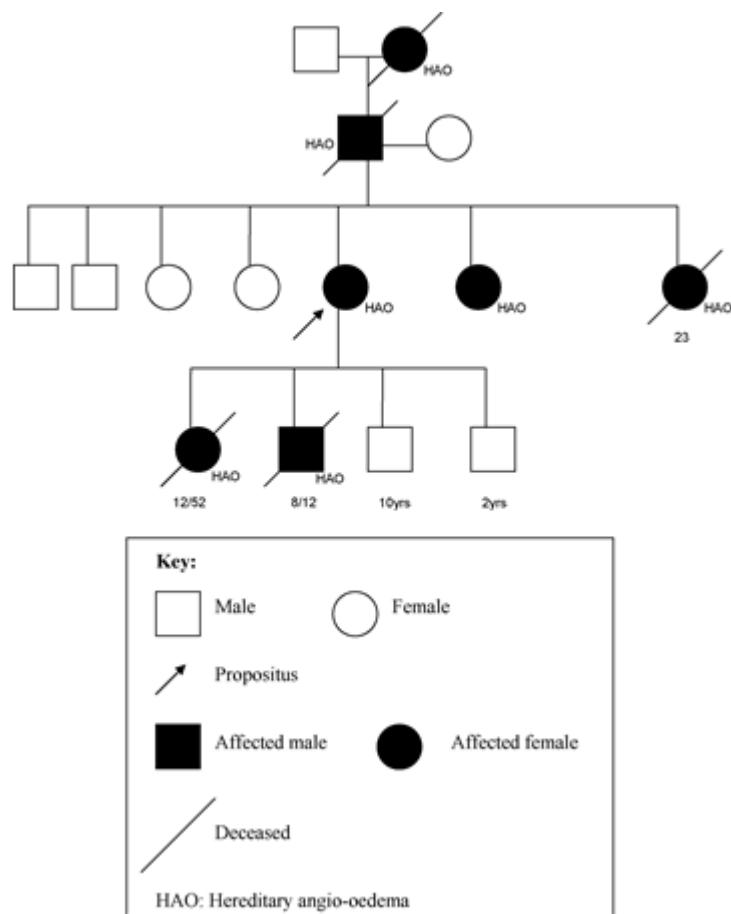


Figure 21: exemple d'histoire familial (RICE et al 2003)

2.8 Diagnostic différentiel

2.8.1 Généralités

Les difficultés de diagnostic apparaissent lorsque l'histoire familiale n'est pas claire, contrairement aux formes typiques familiales et qu'il existe, soit une vague de douleurs abdominales, soit des œdèmes fugaces de localité erratiques. Les formes atypiques d'AOH peuvent faire discuter différents diagnostics.

2.8.2 L'urticaire

On estime que l'urticaire touche chaque individu au moins une fois dans sa vie. L'urticaire est une réaction inflammatoire de la peau de type hypersensibilité immédiate, à un facteur déclencheur, qui se manifeste par une éruption cutanée pouvant être associé à un œdème appelé œdème histaminique. Les œdèmes histaminiques sont les plus connus et les plus fréquents des œdèmes. Ils sont liés à une hyperperméabilité vasculaire par libération d'histamine provenant d'une dégranulation mastocytaire spécifiques ou non spécifiques (ZINGALE, 2006).

Lorsqu'il se manifeste c'est un œdème rouge, prurigineux, disparaissant en 24-48 heures maximum. Il peut être accompagné de dysphagie et/ou de dysphonie...

L'œdème peut se localiser sur les mains, les pieds, le visage et la sphère ORL. Certaines manifestations cutanéo-muqueuses ou digestives de l'allergie peuvent ressembler à l'AOH. Ces manifestations surviennent chez un sujet préalablement sensibilisé et font suite à l'exposition à des allergènes aéroportés, alimentaires, de contact ou médicamenteux. En effet, les facteurs exogènes sont l'étiologie la plus fréquente de ces œdèmes. (NANCEY, 2001) (THOMAS, 2011).

Il est donc très important de différencier œdème histaminique et œdème à bradykinine, des erreurs de diagnostic entraînent le suivi par défaut de nombreux patients.

Tableau 4: Comparaison entre angioœdème à bradykinine et histaminique (BOUILLET et al.)

Angioœdème	Bradykinique	Histaminique
Description	Blanc, Déformant, Déformant, circonscrit, Douloureux 	Rouge (urticaire) Etendu, Prurigineux 
Durée	Quelques jours	Quelques heures
Atteinte digestive	Fréquente	Exceptionnelle
Contexte	Hérédité, IEC, AAII, œstrogènes	Allergie Atopie
Sensibilité aux corticoïdes	Nulle	Bonne
Sensibilité à l'acide tranéexamique	Bonne	Nulle

2.8.3 Le déficit en alpha 1-antitrypsine

Le déficit en alpha 1-antitrypsine est une maladie génétique, caractérisée par des taux réduits d'alpha1-antitrypsine (AAT) dans le sang.

Le déficit en antitrypsine peut se révéler par une urticaire chronique associée à des œdèmes de Quincke et parfois des manifestations de vascularite (NANCEY, 2001).

2.8.4 La porphyrie aiguë

Des crises douloureuses abdominales paroxystiques et récidivantes peuvent faire évoquer d'autres diagnostiques qu'une manifestation digestive de l'OAB, notamment une porphyrie aiguë. Le diagnostic de porphyrie aiguë est suspecté devant des crises douloureuses abdominales survenant principalement chez la femme, accompagnées de troubles neuropsychiques et d'émission d'urines porto. Il est confirmé par le dosage urinaire des précurseurs des porphyrines (acide delta amino-lévulinique et porphobilinogène) (NANCEY, 2001).

2.8.5 Le Saturnisme

La « colique au plomb » (saturnisme) se manifeste par une douleur abdominale paroxystique accompagnée d'une intolérance alimentaire et de diarrhée : elle est rattachée à une intoxication chronique au plomb et est diagnostiquée par le dosage de la plombémie, de la plomberie et de l'acide delta amino-lévulinique (NANCEY, 2001).

2.8.6 La fièvre familiale méditerranéenne

La fièvre familiale méditerranéenne (maladie périodique) est une affection héréditaire à transmission autosomale récessive dont le gène muté est localisé sur le chromosome 16. Le gène coderait pour une protéine activatrice de l'inhibiteur du C5 dont l'absence serait responsable d'une réaction inflammatoire explosive. La maladie périodique se manifeste chez

des sujets originaires du bassin méditerranéen par des crises douloureuses abdominales paroxystiques, récidivantes, avec de la fièvre, des arthralgies et parfois un rash cutané. Une atteinte des séreuses avec présence d'ascite peut être observée (NANCEY, 2001).

2.9 Conclusion

Le déficit en C1-INH se manifeste par un œdème blanc, limité, sous-cutanés ou sous-muqueux survenant soudainement par crise. Il apparaît en quelques heures, dure 3 à 5 jours puis disparaît sans laisser de trace. L'œdème est non inflammatoire et il n'y a pas d'urticaire associée. Le risque majeur est la survenue d'un œdème laryngé asphyxiant.

Ainsi, bien que n'apparaissant pas systématiquement, il existe des prodromes qui sont très fréquents et qui alertent généralement le patient de la survenue d'un œdème et de sa localisation.

Pour le diagnostic de l'AOH, on note un retard de diagnostic important conjugué à une certaine difficulté de préciser l'âge des premières manifestations cliniques mais il ressort tout de même que c'est une maladie qui débute généralement dans l'enfance ou l'adolescence.

Le diagnostic de déficit héréditaire en C1-INH sera porté devant l'existence de trois types de critères. Tout d'abord les critères cliniques, il est important de noter que, pour un sujet donné, l'AOH débute par un ou deux signes cardinaux de la maladie (manifestations cutanées, manifestations respiratoires, manifestations digestives), et qu'au fur et à mesure de la maladie, les autres signes classiques de l'affection s'y rattachent aboutissant à un tableau plus ou moins

complet d'AOH. L'existence d'au moins un des signes cardinaux permet de suspecter le diagnostic d'AOH. Ces manifestations peuvent avoir un retentissement certain sur la qualité de vie des patients.

Les critères biologiques consistent en la reconnaissance d'un profil typique d'AOH associant un déficit en C4 et les preuves d'un déficit en C1-INH, (dosage ou test fonctionnels mettant en évidence le déficit), ils permettent de confirmer une suspicion d'AOH et donc de poser le diagnostic de cette maladie.

Le critère génétique permet de confirmer le caractère autosomique dominant et permet de définir la proportion de la maladie dans la famille.

Ces trois critères réunis posent de façon certaine le diagnostic d'AOH en écartant les diagnostics différentiels.

Le principal diagnostic différentiel est l'urticaire, également responsable d'œdème, cependant ces œdèmes sont dus à la libération d'histamine (œdème histaminique). Certaines manifestations cutanéo-muqueuses ou digestives de l'allergie peuvent ressembler à l'OAH. Ces manifestations font suite à l'exposition à des allergènes aéroportés, alimentaires, de contact ou médicamenteux. Contrairement à l'OAH, ils réagissent très bien aux corticoïdes et disparaissent au bout de quelques heures.

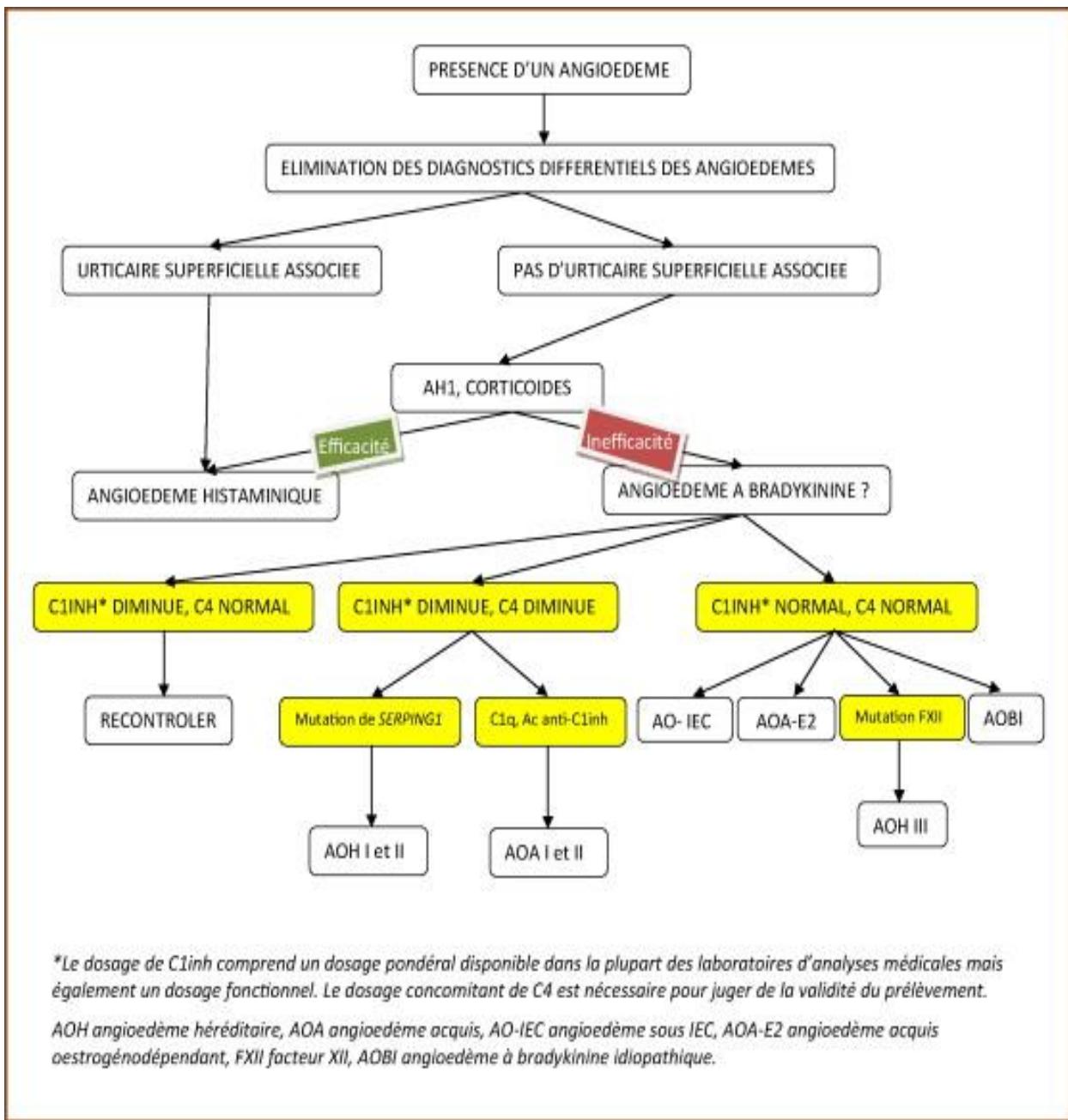


Figure 22: schéma diagnostic de BOWEN selon BOULLET et al.

Traitements

1 Les antifibrinolytiques

1.1 Généralités



Les antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique (Exacyl®) agiraient en inhibant la production de plasmine et en empêchant l'activation de C1 par la plasmine.

Date des AMM³ : 22/04/1987 (Solution injectable et solution buvable) et 27/01/1986 (comprimés pelliculés) (DU-THANH, 2011) (HAS : EXACYL).

1.2 Posologie

L'acide tranexamique peut être utilisé de 1 à 4 g/j. Les comprimés pelliculés sont utilisés de préférence. Il présente une efficacité certaine en cas de crise, mais l'administration doit être précoce car si l'œdème est déjà installé, son efficacité peut-être diminuée (BOUILLET, 2010).

³ Autorisation de mise sur le marché

Il est possible d'augmenter la dose si le patient sent la crise arriver, la dose recommandée dans ce cas est le plus souvent de 1 à 2g toutes les 4h pendant 48h. (DU-THANH, 2011)

1.3 Effets indésirables et cas particuliers

Les effets secondaires assez rares sont la thrombose, la nécrose musculaire et l'hypotension artérielle.

Les contre-indications sont les maladies thromboemboliques, et l'insuffisance rénale grave. L'allaitement est toutefois déconseillé en cas de prise d'antifibrinolytiques. Ils doivent également être évités 7 jours après l'accouchement.

Ce médicament n'est pas efficace chez tous les patients. (BOUILLET, 2004)

2 Le Danazol (Danatrol®) et le Stanozolol

2.1 Généralités

Le Danazol est un androgène dérivé de la testostérone et dérivé stéroïdien 17 α -alkylé tout comme l'est le Stanozolol. Ces deux produits sont efficaces dans la prévention au long cours des crises d'AOH et dans la préparation à court terme lors de chirurgies à risque. Le Danazol augmente la synthèse hépatique des protéines en particulier celle du C1-INH, cependant le

mode d'action exact reste encore inconnu. Il est commercialisé par les laboratoires Sanofi-Winthrop (LEE, 2006).

Date de l'AMM du Danatrol®: 19 juillet 1979 (procédure nationale) (HAS : DANATROL).

2.2 Posologie et indications

2.2.1 Le Stanozolol

Le Stanozolol, généralement vendu sous le nom de Winstrol® ou de Stanabol®, est un stéroïde anabolisant synthétique dérivé de la testostérone. Il est utilisé chez l'homme pour le traitement de l'anémie et de l'angiœdème héréditaire.

Il est indiqué dans le traitement de l'endométriose et des œdèmes angioneurotiques ou angiœdèmes héréditaires (HAS : DANATROL).

2.2.2 Le Danazol

Le Danazol est réservé à la voie orale, avec des comprimés de 200 mg et la posologie peut varier de 50 à 600 mg/j. Dans le cadre de la prise en charge d'angiœdème héréditaire, la dose minimale cliniquement efficace doit toujours être recherchée et varie d'un sujet à l'autre. L'adaptation de la dose doit se faire en fonction de la clinique et en aucun cas en fonction des dosages biologiques (BOUILLET, 2010).

La réponse biologique (augmentation du C1-INH, de C2 et de C4) apparaît dès le 5ème jour avec un effet maximum entre le 8ème et le 10ème jour.

Suite à la réponse favorable au Danazol, la dose d'entretien efficace la plus basse devra être prescrite pour un traitement préventif en continu (DU-THANH, 2011).

Les recommandations mentionnées ci-dessous concernent les AOH de type I et II dus à des altérations du gène du C1-INH. Ils reposent sur des études non randomisées et des avis d'experts selon un document de consensus (BOWEN, 2004):

2.2.3 Prévention à court terme :

Le Danazol est recommandé en cas d'intervention à risque de déclencher un œdème :

- intervention mineure (soins dentaires)
- intervention majeure (intubation ou chirurgie) en cas de non disponibilité de concentré de C1-INH (Berinert® traitement de la crise d'angioœdème, (médicament sous ATU⁴)).

2.2.4 La prévention à long terme

La prévention à long terme par androgènes atténués devrait être discutée chez tous les patients présentant ces critères :

- ayant eu plus d'une crise sévère par an
- alités plus de 5 jours par mois
- ayant eu plus d'un épisode de douleurs abdominales sévères par an
- ayant eu un œdème de la tête ou du cou
- ayant eu des œdèmes périphériques ou génitaux fréquents, ou ayant nécessité l'administration de concentré de C1-INH plus d'une fois par an.

⁴ Autorisation temporaire d'utilisation

Le Danazol permet de prévenir les crises dans 80% des cas. La surveillance recommandée sous traitement à long terme par androgènes atténués comprend un bilan hépatique tous les 6 mois, un bilan lipidique annuel et une échographie hépatique tous les 2 ans ou tous les ans si le traitement a été instauré depuis plus de 10 ans. Toutefois cette échographie hépatique est conseillée tous les ans ou tous les 6 mois en cas de dose supérieure à 200mg/j et chez les patients pré-pubertaires (BOWEN, 2004).

2.3 Effets indésirables

Les effets secondaires sont nombreux : effets androgéniques de type acné, séborrhée, chute de cheveux, prise de poids, troubles hormonaux (dysménorrhée chez la femme, baisse de la libido chez l'homme), nervosité, complications hépatiques à type d'élévation des transaminases, ictère cholestatique. Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement. De rares cas d'adénomes et d'adénocarcinomes ont été décrits dans la littérature chez des patients traités par Danazol. L'effet secondaire rapporté le plus sévère a été le développement de tumeur du foie (BORK, 2007).

A cause des possibles effets secondaires, certains professionnels se méfient d'une thérapie au long cours avec les androgènes (KREUZ, 2007). Cependant, une étude décrite lors de la 5ème conférence de Budapest en 2007 a été réalisée pour déterminer si le danazol cause réellement des troubles hépatiques. Le niveau des enzymes du foie et les résultats d'échographies abdominales ont été analysés rétrospectivement depuis 1995 sur 119 patients et il s'avère que 51 patients (25 femmes et 26 hommes) ont eu une prophylaxie par danazol (doses utilisées entre 33 et 200 mg/j). Pendant la période de suivi (1,5 et 10 ans après le début de la thérapie

par androgène) le traitement n'a pas eu d'influence clinique pertinente sur les enzymes du foie. Les échographies abdominales régulières n'ont pas montré d'adénomes ni de carcinomes dans la région du foie. Ces résultats suggèrent que le Danazol utilisés à dose minimale efficace n'induit pas formellement de lésions au foie (CONFERENCE BUDAPEST 2003).

2.4 Cas particuliers

Lors de la grossesse et de l'allaitement le Danazol est contre-indiqué (contre-indication formelle lors du 1er trimestre).

Chez les patients présentant des antécédents de thrombose artérielle ou veineuse, d'hépatopathies ou encore de cancer de la prostate, le Danazol est également contre-indiqué.

De plus, les androgènes atténués sont préférablement évités chez l'enfant (HAS : DANNATROL).

3 Icatibant (Firazyr®)



3.1 Généralités

Firazyr® est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs B2 de la bradykinine, médiateur des symptômes dans l'angioédème héréditaire (AOH), qu'il inhibe de façon réversible. Il empêche ainsi la formation de l'œdème engendré par la bradykinine. Il est le premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioédème héréditaire chez l'adulte présentant une carence en C1 Inhibiteur.

Date AMM⁵ : le 11/7/2008 (HAS: FIRAZYR).

L'Icatibant représente une nouvelle approche du traitement de l'angioédème héréditaire (AOH) évaluée depuis 2004 (BOUILLET, 2010).

3.2 Posologie et indication

La dose recommandée de Firazyr® est une injection sous-cutanée de 30 mg administrée par un professionnel de santé, pour le traitement d'une crise d'angioédème héréditaire. Firazyr® est

⁵ Autorisation de mise sur le marché

destiné à une utilisation sous-cutanée, à usage unique, aboutissant à un début de soulagement rapide, particulièrement dans les crises abdominales. En effet BORK et al, ont rapporté les données du traitement de 20 crises chez 15 patients. Le délai du début de l'amélioration des crises était en moyenne de 0,45-0,58h et celui de la disparition complète des symptômes de 4h (PRIOR, 2011).

L'Icatibant est utilisé pour le traitement des crises aigues d'œdèmes périphériques, cutanés, faciaux, laryngés, génitaux ou abdominaux pour les types I, II et III (BOUILLET, 2009). Son efficacité a été confirmée dans une étude de phase III (FAST 2) (BOUILLET, 2010).

Selon l'HAS, le Firazyr® n'est pas auto-administrable dans l'absolu mais une administration lente par le patient ou un proche est en réalité tolérée. Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être pris en charge au sein d'un établissement médical approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin juge que leur sortie peut avoir lieu en toute sécurité.

L'injection doit être effectuée lentement en raison de l'importance du volume à administrer : 3ml (10mg/ml), de préférence dans la région abdominale (c'est-à-dire 2-3 cm à gauche ou à droite du nombril) ou éventuellement sur le haut des cuisses (LAUNAY, 2009).

Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr® suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de Firazyr® peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de Firazyr® peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de

Firazyr® sur une période de 24 heures. Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr® par mois ont été administrées au maximum (PRIOR, 2011).

3.3 Effets indésirables

L'Icatibant a été utilisé chez plus de 1022 patients, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté, aucune réaction allergique ni anaphylactique (BOUILLET, 2010). Cependant, les sujets ayant reçu de l'Icatibant (Firazyr®) en injection sous-cutanée présentent quasi systématiquement des réactions au niveau du site d'injection, notamment un érythème, un gonflement, une sensation de chaleur, des brûlures, des démangeaisons et/ou des douleurs cutanées. Ces réactions sont généralement légères, temporaires et disparaissent sans aucune intervention (FARKAS, 2011).



Figure 23: réaction cutanée suite à l'injection de Firazyr® (image de SHIRE group 2011)

3.4 Cas particuliers

Enfants et adolescents : On ne dispose d'aucune donnée, ni d'aucune expérience ayant été réalisée chez l'enfant.

Patients âgés : Des données limitées sont disponibles pour les patients de plus de 65 ans.

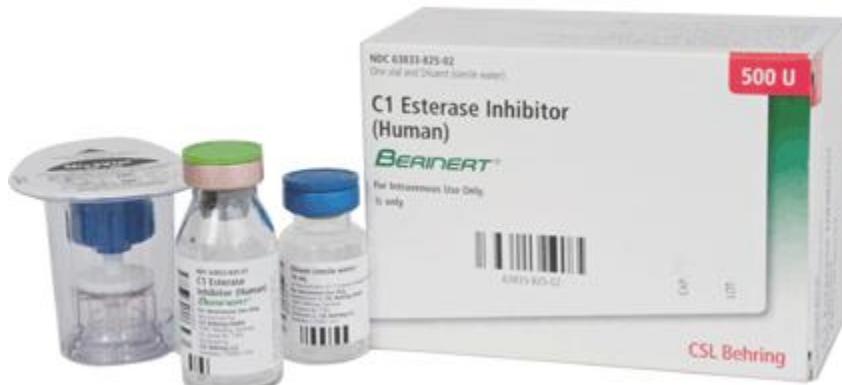
Il a été démontré que les patients âgés présentaient une exposition systémique accrue à l'Icatibant.

Troubles hépatiques : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints de troubles hépatiques.

Troubles rénaux : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints de troubles rénaux (HAS: FIRAZYR).

4 Le concentré de C1-INH (Berinert®)

4.1 Généralités



Le Berinert® de CSL Behring est un concentré plasmatique en C1 Inhibiteur pouvant se substituer à la protéine manquante ou à son déficit fonctionnel chez les patients atteints d'angioédème héréditaire (AOH) de type I ou II, chez l'adulte et l'enfant quel que soit l'âge. C'est un médicament dérivé du sang humain (CSL BEHRING, 2010). En 20 ans d'utilisation clinique et plus de 400 000 patients traités dans le monde, aucun cas de séroconversion virale n'a été rapporté (BOUILLET, 2010).

Date de l'AMM : 19/03/2009 (AMM reconnaissance mutuelle) (HAS : BERINERT).

C'est un produit rare et onéreux qui est conditionné en flacon de 250, 500 ou 1000 unités (une unité correspondant à l'activité du C1-INH présent dans 1 ml de plasma frais normal).

Berinert® doit être reconstitué (poudre blanche à laquelle on ajoute de l'eau pour préparation injectable comme solvant). La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse ou en perfusion lente. Berinert® ne contient pas de conservateur et une utilisation

immédiate est recommandée voir dans un délai de 8h après reconstitution. La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente (CSL BEHRING, 2010).

Les effets cliniques apparaissent dès la 30ème minute (BERNSTEIN, 2008).

Le Berinert® doit être prescrit et supervisé par un médecin expérimenté. La rétrocession (détention du produit à domicile par le patient) est autorisée mais non automatique. Le patient doit en discuter avec son médecin, pour juger de la nécessité de disposer du médicament à domicile (le patient peut alors prendre le produit avec lui lorsqu'il se déplace), mais l'injection doit se faire normalement en milieu hospitalier (HAS : BERINERT).

Cependant lors de la 5^{ème} conférence sur l'angioédème de Budapest en 2007, il a été rapporté une expérience à l'Hôpital de Francfort, Allemagne (W. Kreuz, Université Goethe) concernant l'auto administration du concentré de C1-inhibiteur chez les patients souffrant d'angioédème héréditaire ou acquis.

Le Centre de soins de Frankfort (Allemagne) traite 390 patients souffrant d'œdème héréditaire ou acquis. La majorité des patients sont traités par le concentré de C1-inhibiteur (Berinert®). Les patients ayant des crises fréquentes et sévères reçoivent une thérapie de remplacement individuelle par ce concentré. Les patients éligibles obtiennent une prophylaxie au long cours par le Danazol et un traitement supplémentaire par le concentré de C1-INH en cas d'œdème aigu. Les enfants souffrant d'AOH sont traités par le concentré de C1-INH à la demande. Il se

trouve que 180 des patients sont capables de procéder à l'administration du concentré de C1-INH par voie intraveineuse à domicile.

Ce programme de traitement est dérivé des traitements de patients atteints d'hémophilie avec lesquels ils ont une expérience durable. Les principes d'un traitement à domicile sont d'enseigner au patient à reconstituer et à administrer le concentré de C1-INH, aussi bien que les médecins et infirmières. Chaque injection de concentré de C1-INH et chaque crise d'œdème doivent être documentées dans un carnet de santé (KREUZ, 2009).

Les avantages du traitement à domicile sont le court intervalle entre le début de la crise et son traitement. Un traitement immédiat empêche les crises sévères et une consommation moindre de concentré de C1-INH a été observée.

Les patients ayant le traitement à domicile ont moins d'hospitalisations et moins d'absence à l'école ou au travail ; ils ont une meilleure qualité de vie (RUSICKE, 2006).

De nos jours, il est conseillé d'avoir à domicile du Berinert®, ce qui permet d'être traité tôt, dès le début de la crise.

L'utilisation du Berinert® à domicile en auto-injection est envisagée en France mais n'est pour le moment pas appliquée. Il pourrait dans les années à venir être utilisé à domicile en auto-injection dans des cas très spécifiques, et lorsque l'état de santé du patient ou le contexte le justifie.

Il est toujours recommandé aux patients qui ont un risque élevé d'œdème laryngé, ou qui habitent loin d'un hôpital, ou qui partent à l'étranger, de se procurer ce concentré de C1-INH pour en avoir à disposition en cas de nécessité (BOWEN, 2004) (LEVI, 2006)..

Rappel de la démarche pour obtenir du Berinert®:

- 1° demande de prise en charge par la sécurité sociale à 100%
- 2° ordonnance d'un médecin hospitalier
- 3° retrait du produit en pharmacie hospitalière pour conservation à domicile

Il est important de noter que le médicament est à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, de ne pas le congeler, et de conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière (CSL BEHRING, 2010).

4.2 Posologie

Posologie adulte, enfants et nouveau-nés : 20 unités par kilogramme de poids corporel (20 U/kg p.c) et aucun cas de surdosage n'a été rapporté (CSL BEHRING, 2010).

Son efficacité a été prouvée dans une étude randomisée versus placebo en double-aveugle, réalisée chez 124 patients avec un AOH cutané et/ou abdominal. Berinert® 20 U/kg en injection ou perfusion a réduit significativement d'une heure par rapport au placebo le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes. Cette réduction s'est maintenue pendant 24 mois chez 39 patients suivis en ouvert (BERNSTEIN, 2008).

4.3 Effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes sont basées sur l'expérience après commercialisation ainsi que sur la littérature scientifique.

Les réactions indésirables avec Berinert® sont rares et présente une bonne tolérance par l'organisme. Les catégories standard suivantes de fréquence sont utilisées :

Très fréquent : > 1/10

Fréquent : > 1/100 et <1/10

Peu fréquent : > 1/1 000 et <1/100

Rare : > 1/10 000 et <1/1 000

Très rare : < 1/10 000 (dont cas isolés)

Classe d'organes	Très fréquente	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare
Affections vasculaires				Développement de Thromboses*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Elévation de la température, réactions au site d'injection.	
Affections du Système immunitaire				Réactions allergiques ou de type anaphylactique (par ex. tachycardie, hyper ou hypotension, rougeurs, urticaire, dyspnée, mal de tête, vertiges, nausées)	Choc

* Lors de tentatives de traitement avec de fortes doses de Berinert® en prophylaxie ou en curatif du syndrome de fuite capillaire avant, pendant ou après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (indication et dose non autorisées), dans des cas rares avec issues létales.

4.4 Cas particuliers

Grossesse :

Il existe peu de données relatives à l'augmentation du risque résultant de l'utilisation de Berinert® chez la femme enceinte. Berinert® est un composant physiologique du plasma humain. C'est pourquoi, aucune étude de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont été réalisé chez les animaux et aucun effet indésirable sur la fertilité, le développement péri et postnatal ne sont attendus chez l'homme. En conséquence, Berinert® ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (CSL BEHRING, 2010).

Allaitement :

En l'absence de données sur le passage de Berinert® dans le lait maternel, mais du fait de son haut poids moléculaire, son passage semble improbable. Cependant, l'allaitement reste incertain chez les femmes souffrant de l'angioédème héréditaire, en effet une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou l'arrêt du traitement par Berinert® en prenant en considération le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la femme (CSL BEHRING, 2010).

5 Traitements à venir, recherches en cours

5.1 Lait recombinant : PHARMING

La société de biotechnologie hollandaise, Pharming mène les essais de son produit (Ruconest®/RhC1INH®), un Inhibiteur recombinant du C1 aux États-Unis et en Europe. Le produit

Pharming est dérivé du lait de lapines transgéniques, qui produisent la protéine Inhibiteur du C1 humain. Les essais cliniques ont démontré l'innocuité et l'efficacité du Ruconest®/ RhC1INH® pour le traitement des crises aiguës de l'AOB.

La sûreté, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les effets du RhC1INH® à 100U/kg ont été évalués dans des études ouvertes traitant 21 crises sévères chez 14 patients souffrant d'OAB.

Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé, en effet il n'y a pas eu formation d'anticorps en réaction au C1-INH ou aux protéines de lait de lapine. Le malade et le médecin évaluent le traitement efficace en comparaison des crises antérieures non traitées. Le temps moyen avant le début du soulagement est de 30 à 60 min et la résolution des symptômes de 4h. Toutes les crises traitées ont été résolues et aucune rechute n'a été observée. Il n'a pas été noté de réponse différentes entre le premier traitement et les suivants. Ruconest® a donc



été autorisé par l'EMEA⁶ pour le traitement des crises d'OAB. Une autre étude est en cours pour confirmer son efficacité et sa sûreté dans le traitement de l'OAB (CICHON, 2006).

5.2 Le DX88 : DYAX

Il s'agit d'un Inhibiteur de la kallicréine (DX88), qui comporte l'avantage de pouvoir être administrés par voie sous-cutanée, mais l'inconvénient d'une entrée en action plus tardive (CICARDI, 2010).

Des données sur la sûreté et l'efficacité ont été recueillies pendant les 3 essais cliniques, chez des patients atteints d'angioédème Héréditaire à partir de l'âge de 10ans (124 patients souffrant d'AOH ont été traités (et plus de 280 crises), et 2 patients AOA).

Des crises modérées et sévères, abdominales, périphériques, laryngées et toutes les combinaisons de ces trois sites anatomiques ont été traitées dans ces essais. Les doses étaient une injection en intraveineuses (IV) 10, 40 ou 80 mg pour la première étude (EDEMA0), pour EDEMA1 les doses intraveineuse sont divisées par 2 et les doses sont administrées en sous-cutanées (30 mg) pour la troisième étude (EDEMA 2).

100% des patients dans EDEMA0 et 72% dans EDEMA1 ont rapporté le début de l'amélioration de tous les symptômes en 4 h. Le maintien de la réponse (pas de rechute dans les 24 h) a été atteint pour 83% des patients à la dose de 30 mg en sous cutané. Les effets secondaires liés les plus courants peuvent comporter des maux de tête, une réaction à l'endroit de l'injection,

⁶ European medicines agency

fatigue et prurit. Des réactions aiguës sont survenues chez 11 patients, 2 de ces patients ont reçu ensuite des doses de DX 88 sans effet secondaire défavorable ou atténuation de l'efficacité clinique. Un total de 14 effets secondaires sérieux ont été rapportés dans toutes les études, 6 ont été estimés être liés au DX 88 : réaction anaphylactique, rhinite allergique aiguë avec œdème de la gorge ; hospitalisation prolongée ; effets indésirables et anaphylaxie. Tous les effets secondaires rapportés ont été résolus sans séquelles.

Il y a eu 1 décès dans l'étude (problèmes rénaux chroniques faisant suite à un rejet de greffe rénale), mais qui n'est pas en relation avec le DX 88.

En conclusion, le traitement par DX 88 (Ecallantide®) pour les crises d'AOH a un effet rapide, durable avec une dose unique, son efficacité est démontrée lors des utilisations répétées, et a une bonne tolérabilité.

Ce médicament est en cours d'essai en Europe et à reçu une AMM aux Etats-Unis dans le cadre de l'AOH adulte (CICARDI, 2010).

6 Schéma thérapeutique

6.1 Généralités

Ce schéma thérapeutique est celui proposé actuellement lors de la prise en charge d'un patient porteur d'angioédème héréditaire (AOH).

On distingue le traitement aigu des crises, le traitement chronique à long terme, et la prophylaxie à court terme (avant et après une intervention dentaire ou chirurgicale, par exemple) (FARKAS, 1999).

6.2 Traitement prophylactique :

Un traitement prophylactique doit également être prescrit avant une intervention dentaire ou chirurgicale urgente ainsi qu'avant un accouchement.

Celui-ci consiste en l'utilisation de Danatrol® 600 mg/j 10 à 15j avant l'intervention et/ou de Berinert® 1H avant (20 U/kg). Du Berinert® doit être disponible pendant l'intervention (AYGOREN-PURSUN, 2009).

Avant certains voyages, on peut également prescrire du Danazol, dont l'efficacité débute plusieurs jours après son introduction (FARKAS, 1999).

6.3 Traitement de fond :

Une prophylaxie à long terme est en principe indiquée si un patient présente plusieurs critères influant sur sa qualité de vie, cependant chaque cas nécessite une évaluation individuelle (FRANK, 2008).

On utilise le plus souvent le Danazol (ou le Stanazol), pour le traitement chronique. Ces androgènes atténués ont la capacité d'augmenter les taux de C1-INH circulant. Les effets secondaires (virilisation chez la femme, hépatopathie, etc.) sont dose-dépendants, raison pour laquelle on utilise la dose minimale efficace, qui diffère selon les patients et le traitement nécessite une surveillance hépatique annuelle. En fonction de la réponse clinique le Danazol sera utilisé à raison de 50 à 600mg/j. L'utilisation n'est possible qu'après avoir éliminé les contre-indications. (FARKAS, 1999).

L'acide tranéexamique, n'est utilisé qu'en cas de contre-indication aux androgènes atténués, par exemple durant l'enfance. Cependant dans certains cas d'angioédème non histaminiques en échec thérapeutique, dont les œdèmes peuvent évoluer depuis plusieurs mois, la prise quotidienne d'acide tranéexamique (1 g × 3/jours) permet de contrôler la maladie avec parfois la disparition totale des crises. Dans ces cas les explorations du système complémentaire et du C1inh étaient normales. Le traitement nécessite une surveillance hépatique et oculaire annuelle (BOUILLET, 2004).

6.4 Traitement des crises

6.4.1 Les crises modérées (BOUILLET L, 2004)

- Danazol (Danatrol®): 200 mg/8h

- Acide tranéexamique (Exacyl®):1 g/3h

6.4.2 Traitement des crises sévères/aigues (FRANK M.M, 2008)

Deux traitements existent dans le traitement des épisodes aigus.

-Tout d'abord l'administration du C1-INH, purifié à partir de plasma humain (Berinert®). C'est le traitement d'urgence pour les crises sévères, notamment les crises laryngées, abdominales ou cutanées invalidantes. Il permet presque toujours de bloquer la progression de l'œdème en quelques minutes. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau stérile et injectée ou perfusée lentement par voie intraveineuse (KLINGEBIEL, 2010).

Ce traitement est efficace dès la première 1/2h qui suit l'injection (BERNSTEIN, 2008).

Cependant, il a des limites dues au fait que c'est un produit dérivé du sang. De plus un relais par administration décroissante de Danazol est nécessaire (600mg/j pendant 8 jours puis 400mg/j pendant 8 jours puis 200mg/j pendant 8 jours, puis arrêt ou reprise de la dose habituelle de Danazol si le patient était déjà traité) (FARKAS, 1999).

L'autre traitement des crises aigues (traitement d'urgence) est basé sur l'utilisation de l'Icatibant, antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine via une injection sous-cutanée de 30 mg.

6.5 Cas particuliers

6.5.1 Grossesse

Eviter les traitements de fond. Le Danazol est contre-indiqué.

Crises peu sévères : Exacyl®

Crises graves : Berinert®

6.5.1.1 Pour l'accouchement

- Traitement préventif par Berinert® 1000 unités si la patiente a fait beaucoup de crises pendant la grossesse, traitement pouvant être renouvelé quelques heures après si besoin.
- Ou Berinert® présent en salle d'accouchement en cas de besoin.
- Il est préférable de conseiller la péridurale à la patiente (MARTINEZ-SAGUER, 2010).

6.5.1.2 En post-partum

- Exacyl® à éviter dans le post-partum immédiat (7j) du fait des risques de thrombose.
- Surveillance en milieu hospitalier pendant les jours qui suivent l'accouchement car risque d'œdèmes
- L'allaitement est contre indiqué uniquement si la patiente reçoit en traitement de fond du Danazol ou de l'Exacyl® (MARTINEZ-SAGUER, 2010).

6.5.2 Enfants

Lors de la prise en charge d'un enfant atteint d'angioœdème, il est recommandé d'établir un PAI (projet d'accueil individualisé). Son élaboration nécessite une réunion entre parents, enseignant, médecin scolaire, ... Il ne faut pas hésiter à faire intervenir un médecin du réseau si nécessaire.

Sur certains sites (Angers, Bondy, Grenoble, Lille, Nice, Niort) un pédiatre référent peut assurer une prise en charge spécifique des enfants atteints d'angioédème (MARTINEZ-SAGUER, 2009).



6.5.2.1 Traitement au long cours

- Première intention :

- Acide tranéexamique (Exacyl®), 30-40 mg/kg/j en 3 prises (max: 3g/j)

- Deuxième intention :

- Danazol (Danatrol®), 50 mg/j puis 1j/2 si possible selon la réponse clinique

Attention aux effets endocriniens et métaboliques chez l'enfant ! (MARTINEZ-SAGUER, 2009).

6.5.2.2 Traitement des crises sévères :

- Berinert® : 20 U / Kg en intra-veineuse.

6.5.2.3 Traitement des crises modérées :

- Exacyl® le plus tôt possible : 10 mg/kg/ 6h pendant 24h (MARTINEZ-SAGUER, 2009).

6.5.2.4 Traitement prophylactique en vue d'une intervention :

- Danatrol® : 5 mg/kg par jour à commencer 7 j avant l'intervention et à poursuivre 3 jours après.
 - Berinert® : 2 heures avant le début de l'intervention. 20 U/kg
 - Le Firazyr® n'a pas encore l'AMM chez les enfants (MARTINEZ-SAGUER, 2009).

7 Conclusion

Rappel de quelques grandes étapes :

1972 : l'efficacité de l'acide tranexamique (Exacyl®) en traitement de fond est démontrée.

1976 : l'efficacité du Danazol en traitement de fond est mise en évidence.

1980 : 1ère utilisation du concentré de C1-INH.

2004 : essais cliniques pour Icatibant, DX 88, C1-INH recombinant.

2009 : AMM (autorisation de mise sur le marché) française pour Firazyr® et Berinert®.

AMM américaine pour Ecallantide®.

Grace aux nouveaux traitements la prise en charge de l'angioédème commence à évoluer.

En effet les médicaments actuels sont complémentaires, ils peuvent être utilisés par le patient (auto-injection), et s'avèrent être des moyens très efficace de gérer une crise d'angioédème (diminution rapide de l'œdème avec Firazyr®) :

- le Berinert® et le Ruconest® bloque le facteur Hageman, la kallicréine et la plasmine,
- le Danatrol® agit au niveau de la synthèse du foie, il permet à l'organisme de fabriquer plus de C1-INH,
- l'Exacyl® calme la cascade en inhibant la plasmine et empêchant l'activation du C1 par celle-ci,
- l'Ecallantide® inhibe la kallicréine empêchant la formation de bradykinine.
- le Firazyr® bloque l'activité de la bradykinine en bloquant les récepteurs B2.

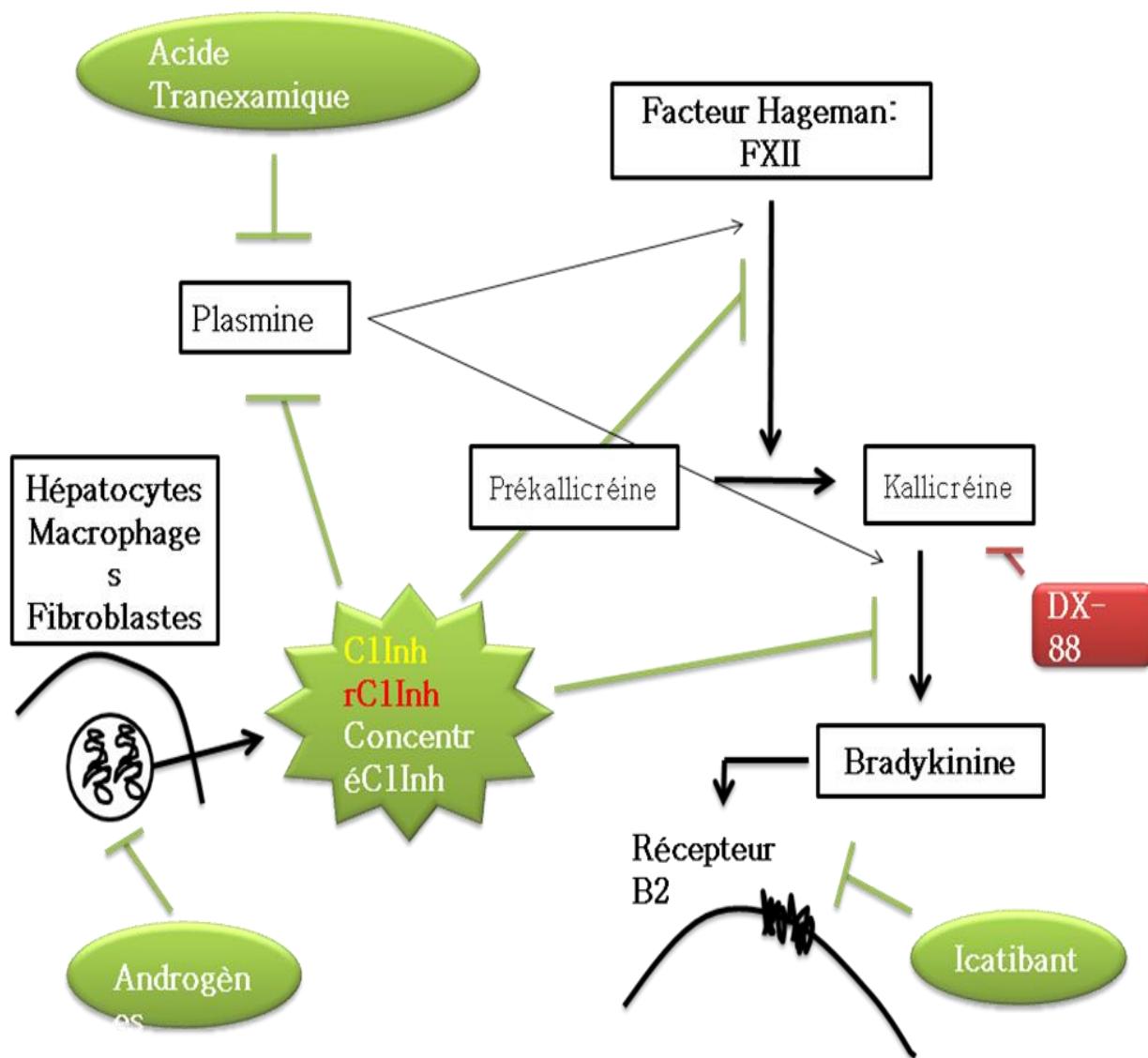


Figure 24: Modes principaux d'action des traitements actuels de l'angioédème bradykinique (BOUILLET et al. 2010)

Grace aux nouveaux traitements la prise en charge de l'angioédème commence à évoluer.

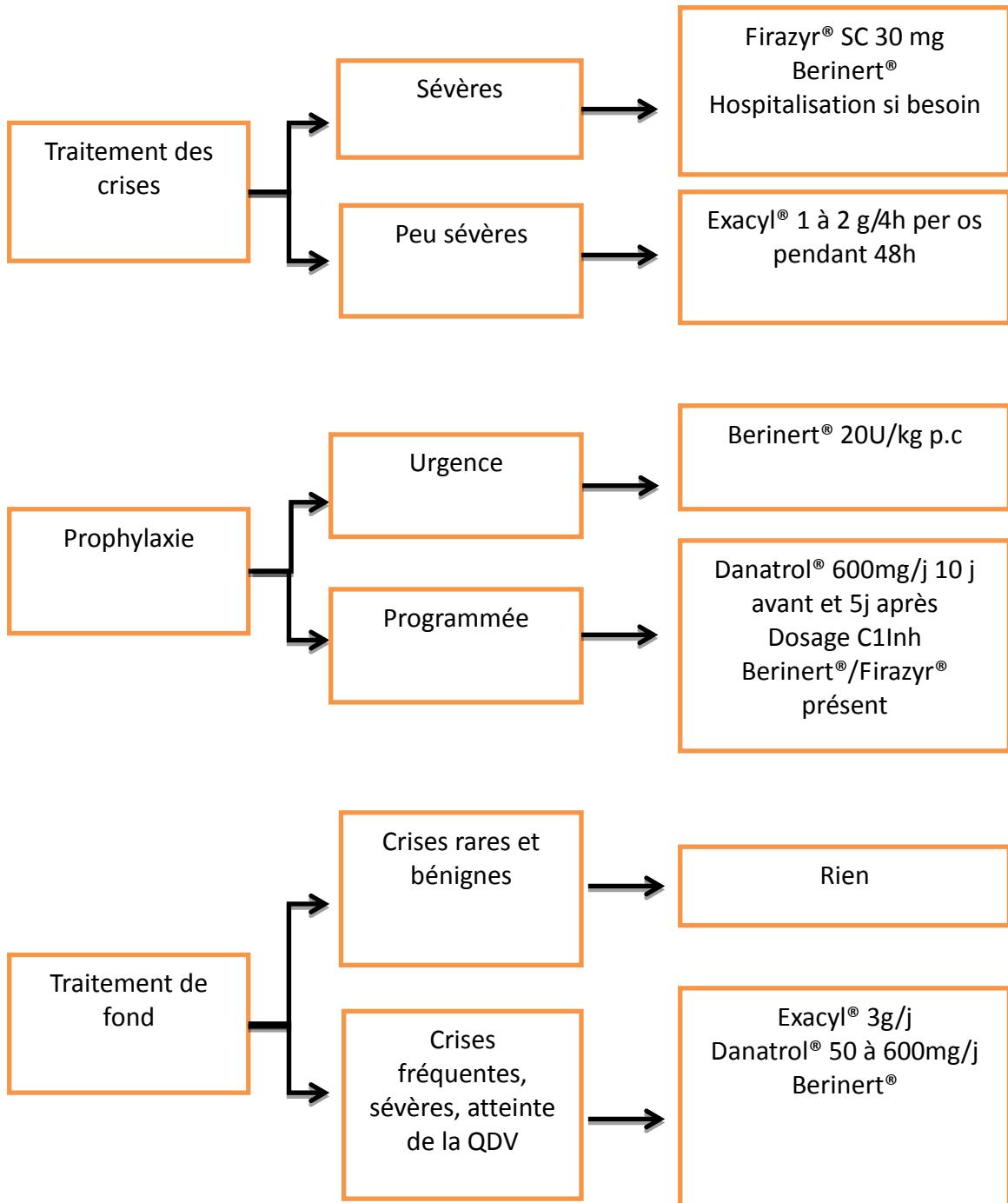


Figure 25: Schéma thérapeutique du traitement d'une crise d'œdème

IMPLICATION EN ODONTOLOGIE

1 Proportion de patients suivis en cabinet libéral

Depuis quelques années, de plus en plus de patients se font soigner en cabinet libéraux (CHAUVIN, 2010). Il est devenu nécessaire d'évaluer la prise en charge buccodentaire de ces patients en France. Pour cela un questionnaire a été diffusé par l'intermédiaire de l'Association des Malades Souffrant d'Angioédème (AMSAO), seule structure rassemblant des patients atteints de cette maladie rare en France (Annexe 2).

Les questions portaient sur différents paramètres : certains sont liés à la maladie (âge des patients, formes, types d'angioédème, âge et circonstances de découverte, traitements en cours...), d'autres sont liées à l'expérience des patients de l'échantillon face aux soins bucco-dentaires (information des praticiens et leur connaissance de la maladie, difficultés pour les patients à obtenir des soins bucco-dentaires du fait de leur pathologie, lieu de la prise en charge, traitement prophylactique éventuel, circonstances et localisations des crises d'AO dues aux soins, patients porteurs ou nécessitant une prothèse dentaire, information des patients de l'échantillon sur la prévention des maladies bucco-dentaires.

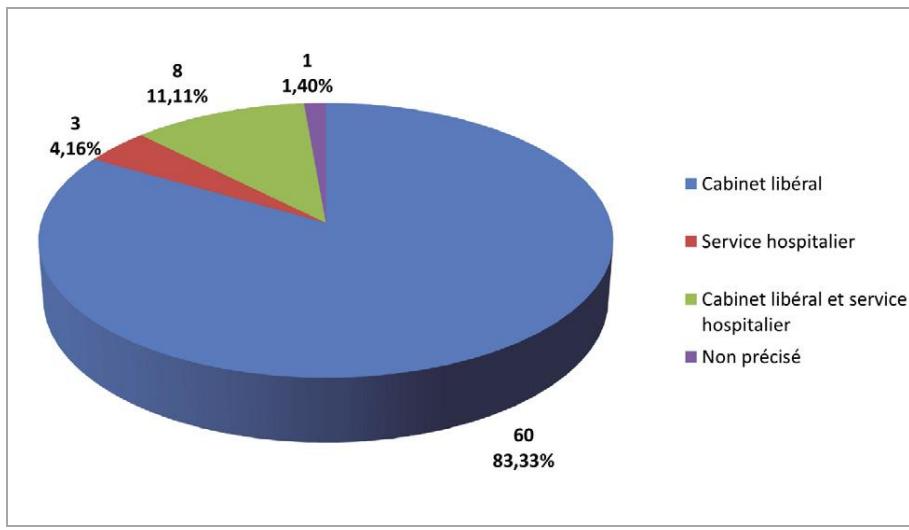


Figure 26: Lieux de la prise en charge (cabinet libéral, milieu hospitalier). (CHAUVIN, 2010)

Cette étude montre que 83% des patients sont suivis en cabinet libéral, seulement 4% d'entre eux sont suivis exclusivement à l'hôpital, et 11% sont suivis dans les deux structures. On constate donc le nombre très importants de patients atteints d'angioédème préférant être suivis en cabinet libéral, d'où l'importance pour le praticien de connaître cette maladie (CHAUVIN, 2010).

Selon LODI et Coll, sur 57 patients, certains se font soigner chez leur dentiste traitant en ville d'autres ont eu recours à des anesthésies générales ou des hospitalisations avant des traitements dentaires, seul un cas a refusé tout soin.

La majorité (86%) ont informé leur dentiste, 88% ont eu une réponse positive de leur dentiste (LODI et coll., 2001).

2 Les crises d'angiœdèmes au cours des soins dentaires

Les facteurs déclenchant un œdème chez ces patients ne sont pas toujours faciles à mettre en évidence, ces œdèmes apparaissent généralement suite à un traumatisme ou à un stress, même minimes, dont font partie les soins bucco-dentaires. Malgré ce risque laryngé, le chirurgien-dentiste se doit de prendre en charge ces patients, tout en limitant les risques. Les chirurgiens-dentistes se doivent ainsi de bien connaître cette affection, rare mais susceptible d'engager le pronostic vital du patient, afin de pouvoir proposer au patient un protocole multidisciplinaire adapté.



Figure 27: Œdème des lèvres et de la langue chez une femme de 35 ans (BORK et al 2000)

2.1 Localisation de la crise

- Gorge (34,61%),
- Lèvres (7,68%),
- Joues (19,23%),
- Face (30,76%) (CHAUVIN, 2010).

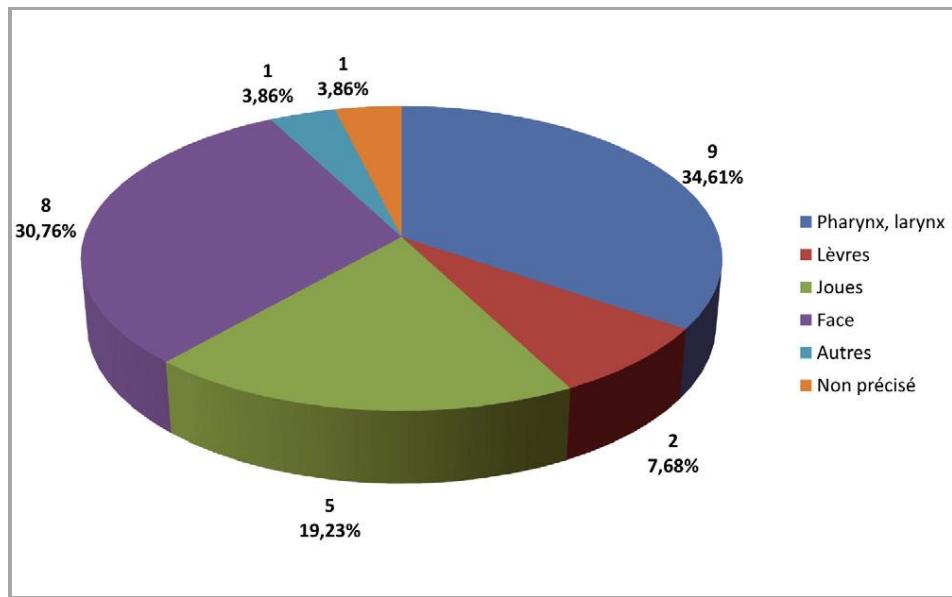


Figure 28: Localisation de l'angioédème.

2.2 Etiologie de la crise

Les soins bucco-dentaires représentent un facteur de risque important pour les patients souffrant d'AOB. On retrouve principalement le stress physique occasionné par la réalisation de soins ou d'une intervention chirurgicale, mais aussi le stress psychologique et émotionnel qui peut être engendré chez de nombreux patients. A cela s'ajoutent les infections d'origine dentaire (CHAUVIN, 2010).

2.2.1 La chirurgie Orale

Selon LODI et coll, 2001 sur 57 patients, la moitié des patients ont déclenché un œdème suite à un soin dentaire. La figure qui suit montre les différents soins qui auraient déclenchés l'œdème, à la suite de consultations dentaires.

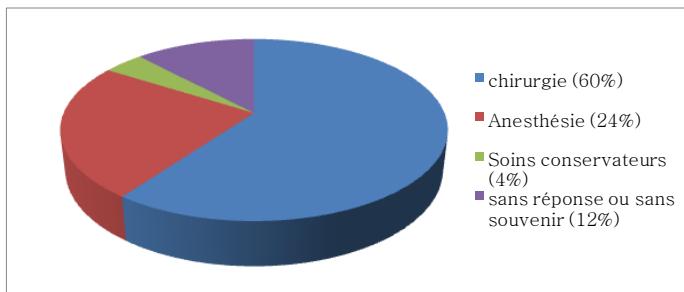


Figure 29: les différents soins ayant développés un œdème selon les patients inclus dans l'étude de LODI et coll., 2001

Selon l'étude sur la prise en charge bucco-dentaire (2010), ce sont surtout les avulsions dentaires qui sont à l'origine du déclenchement d'une crise d'angioœdème (46,2 % en cas d'avulsion seule et 11,5 % en cas d'avulsion associée à d'autres soins). Les autres actes chirurgicaux (kystectomie, frénectomie...) sont incriminés dans 7,7 % des cas. Ainsi, dans 65,4 % des cas, la survenue d'une crise d'AOB pendant les soins bucco-dentaires est en général imputée aux actes chirurgicaux. Cependant, une simple injection pour une anesthésie locale peut également provoquer une crise d'AOB (7,7 % des cas). Or, lors d'une chirurgie ou d'un soin

conservateur profond, une anesthésie locale est nécessaire et constitue donc un traumatisme supplémentaire (CHAUVIN, 2010).

2.2.2 Les soins conservateurs

Il est vrai que les crises surviennent surtout après une avulsion dentaire (46,2 %), mais aussi lors des soins conservateurs (obturations, traitements endodontiques, détartrage...) (19,2 %). Comme nous l'avons dit précédemment, une simple injection pour une anesthésie locale peut également provoquer un œdème, il est donc préférable autant que faire se peut, de réaliser le plus d'actes de soins conservateurs en tenant compte des indications de l'anesthésie locale. Il est important de préciser qu'il faut éviter l'utilisation systématique de l'anesthésie locale mais que celle-ci reste indispensable selon le type de soin à réaliser.

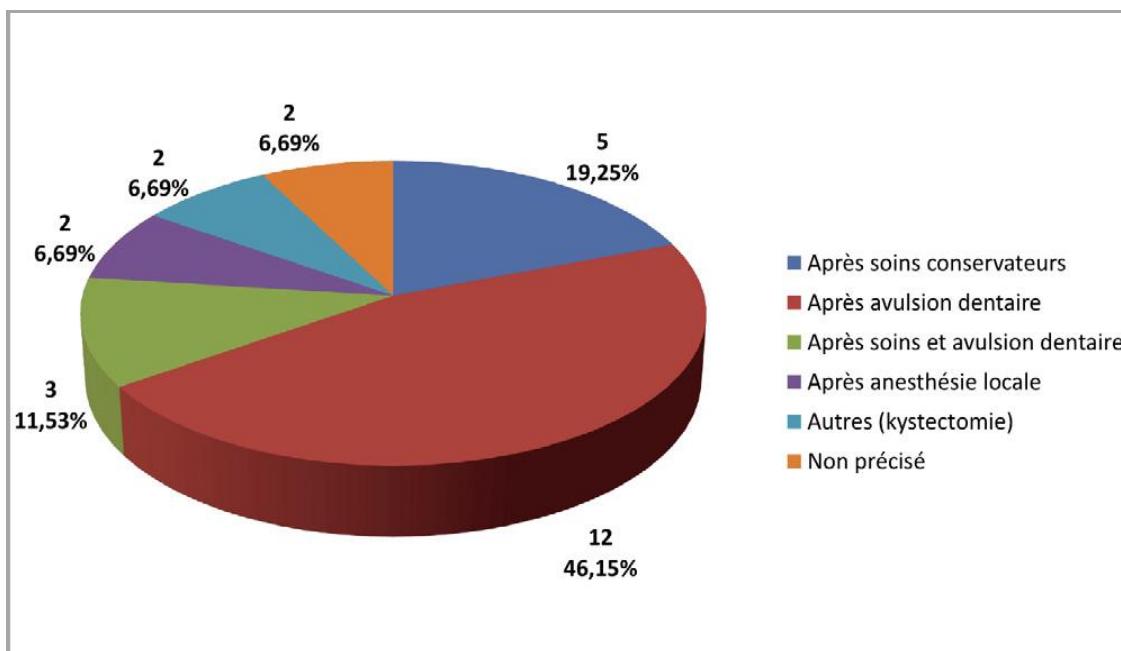


Figure 30: Étiologies de la crise. (CHAUVIN et al. 2010)

2.2.3 Prothèses dentaires amovible

Il se trouve que 22,2 % des patients portent une prothèse dentaire amovible. Celle-ci n'est pas source de crises (100%).

Chez les patients non appareillés, seulement 3,6 % auraient besoin de prothèses amovibles. Contrairement à ce que l'on pourrait suspecter de par son contact étroit et répété avec la gencive, la réalisation de prothèses dentaires amovibles ne semble pas être contre-indiquée. Leur réalisation impose pourtant la prise d'empreintes et donc la mise en bouche de nombreux matériaux. Le chirurgien-dentiste devra s'assurer, avec beaucoup de rigueur, que le porte-empreinte ne blesse pas la muqueuse gingivale. La finition et l'adaptation des prothèses doivent être parfaites pour éviter tout traumatisme (CHAUVIN, 2010).

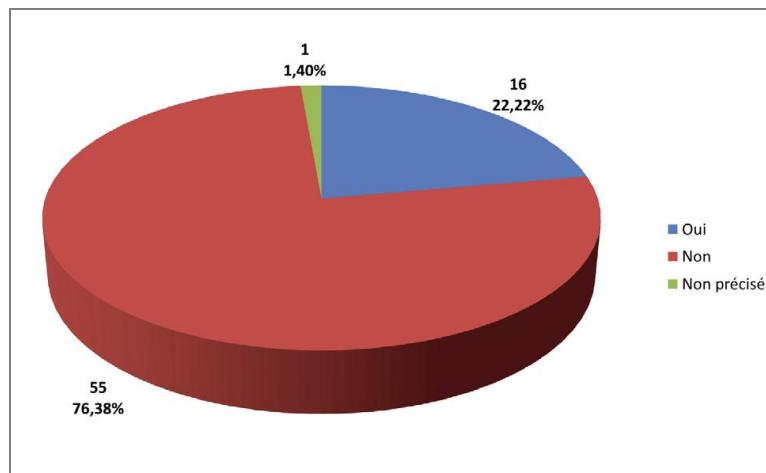


Figure 31 : Proportion des patients portant une prothèse dentaire amovible. (CHAUVIN et al. 2010)

2.3 Fréquence

Un peu plus d'un tiers des patients (36%) ont déjà eu une crise d'angioédème à la suite de soins dentaires. La proportion de crises ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement

d'urgence est de 46%. L'œdème intéressait essentiellement le pharynx et le larynx (34,6 % des cas) et la face (30,8 % des cas) (CHAUVIN, 2010).

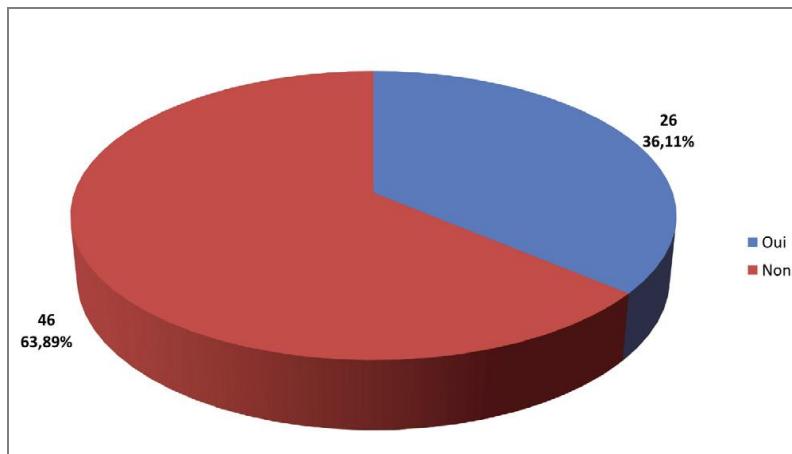


Figure 32: Proportion des patients ayant déjà eu une crise d'angioœdème

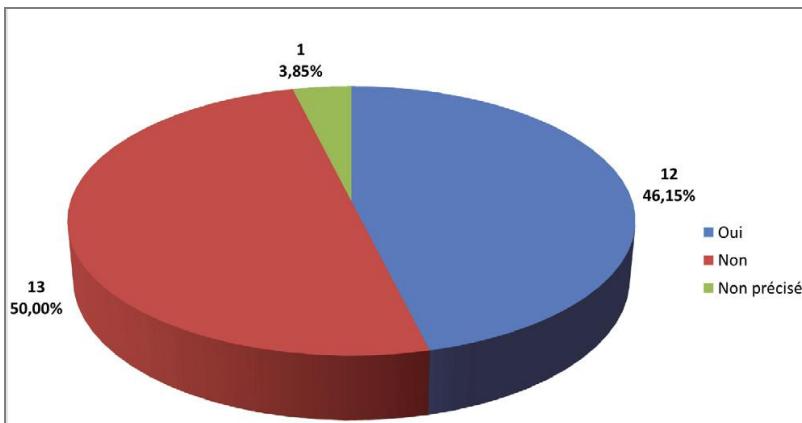


Figure 33: Proportion des crises ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement d'urgence (CHAUVIN et al. 2010)

Les soins dentaires (exactions, soins conservateurs, détartrages...) représentent un facteur déclenchant de crises sévères et en particulier d'œdèmes laryngés mais ne se produisent pas de façons systématiques même après une extraction dentaire, comme le montre MAEDA et al, 2003. Dans cette étude, seules 2 personnes sur 36 ont eu une crise après extraction dentaire.

Cependant, il existe une véritable relation entre extraction dentaires et œdèmes laryngés et il ne faut jamais oublier qu'il existe un risque et prendre les précautions nécessaires (MAEDA, 2003).

3 Information des patients et du praticien sur la maladie

3.1 Généralités

3.1.1 Connaissance de la maladie par les dentistes

En 2010, une étude sur l'évaluation de la prise en charge bucco-dentaire des patients porteurs d'OAH a montré que 93% des patients interrogés avaient informé leur dentiste de leur maladie. Il est à noter que 88% des praticiens ne la connaissaient pas. Malgré cet état de fait, 76% des patients ne rencontrent pas de difficultés dans l'obtention de soins dentaires, contre 22% qui ont des problèmes (CHAUVIN, 2010).

3.1.2 Information des patients

Comme nous l'avons précisé précédemment, le meilleur moyen d'éviter le recours à des soins dentaires est une bonne maintenance de l'hygiène bucco-dentaire. Lors d'une étude sur la prise en charge bucco-dentaire des patients porteurs d'OAH, seulement 60% des patients ont fait l'objet lors de la consultation chez le chirurgien-dentiste d'une éducation et de conseils bucco-dentaires (méthode de brossage, utilisation du fil dentaire...), et seulement 50% ont été informés sur les principales causes des problèmes dentaires et des maladies parodontales (MAEDA, 2003).

Toutefois, 58% des patients ressentent le besoin de réaliser des soins dentaires... (MAEDA, 2003) et 57% des patients pensent n'être pas suffisamment informés sur la prévention des maladies bucco-dentaires (CHAUVIN, 2010).

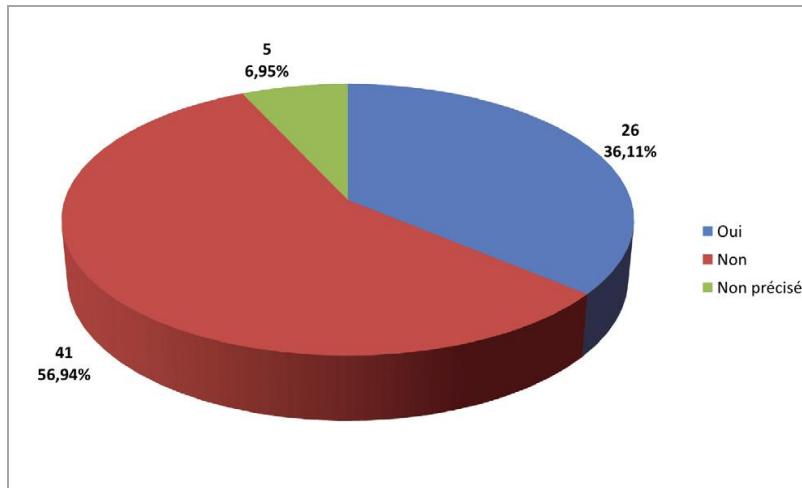


Figure 34: Proportion des patients pensant être suffisamment informés (CHAUVIN et al. 2010)

3.2 Les informations disponibles

3.2.1 L'association AMSAO

L'AMSAO (Association des Malades Souffrant d'AngioOedème par déficit en C1-inhibiteur, 31, rue de Château fort -91400 ORSAY) est une association fondée en 1998 (association à but non lucratif). (Annexe 5)

AMSAO

Cette association a pour buts :

- de faciliter les échanges entre les patients atteints par cette maladie et favoriser le partage d'expérience,
- d'améliorer l'information des patients sur l'évolution des recherches ou des traitements de cette maladie,
- de s'organiser pour inciter les milieux médicaux ou laboratoires pharmaceutiques à améliorer le traitement de cette maladie.

Elle comprend actuellement 250 membres inscrits (à raison de 2 à 3 personnes par famille, cela représente 600 à 700 patients environ).

Il y a une réunion par an en moyenne. Mais cela peut varier. En effet, ces dernières années, des réunions ont eu lieu dans différentes villes où se trouvent des centres de référence. Il peut donc arriver qu'il y ait 2 réunions dans la même année (exemple : en 2008, Lille et Angers).

Elle fait partie de l'association internationale de patients HAEI (International patient organization for C1-inhibitor deficiencies) (www.HAEI.org) qui regroupe les associations de nombreux pays européens et plusieurs pays américains.

3.2.2 Les centres de référence

Depuis 2007, Grenoble est devenu le Centre de Référence pour les angioédèmes. Le Dr BOUILLET à Grenoble tient le registre français des angioédèmes bradykiniques idiopathiques et œstrogènes sensibles. La mise en place de centres de référence dans le cadre du plan maladies

rares permet de répondre à un besoin de suivi et de prise en charge des patients atteints d'AOH.

(Annexe 4)



Le Centre de référence de Grenoble est indiqué en rouge avec ses 5 sites associés en noir et les 7 sites de compétence en bleu.

Figure 35: carte des centres de référence

Le centre de référence sur les angioédèmes à kinines (CREAK) est labellisé depuis 2006. Le site de Grenoble est associé à 6 sites et à 6 centres de compétence. Ce réseau permet de couvrir tout le territoire et de proposer une expertise de proximité. Depuis cette date, d'autres praticiens sont venus renforcer le réseau « angioédèmes ». Il propose un annuaire de ce réseau afin que chacun puisse trouver, dans sa région, un clinicien et/ou un biologiste expert dans ce domaine.

L'angiödème héréditaire bénéficie de nouvelles thérapies efficaces et il est dommage que les patients ne puissent y accéder précocement. Pour améliorer la prise en charge des patients, il faut que ces derniers soient sensibilisés à la pathologie mais qu'ils puissent aussi facilement identifier des spécialistes référents qui pourront les aider dans la démarche diagnostique puis thérapeutique.

La création du centre de référence multi-sites (CREAK) a également pour mission d'aider les cliniciens dans la prise en charge de ces patients.

Les coordonnées des centres spécialisés à l'étranger sont également disponibles au CREAK ou sur le site de l'association internationale HAEI (www.HAEI.org). Les accès aux traitements pouvant être très différents suivant les pays, il est conseillé au patient, en cas de voyage à l'étranger, de partir avec son traitement (ZINGALE, 2007).

Remarque : Pour des raisons de sécurité aérienne, le patient qui emporte ses produits injectables doit se munir de son ordonnance ou d'un certificat en français et/ou en anglais, destiné à être joint au produit (établi par son médecin spécialiste).

3.2.3 L'éducation thérapeutique des patients

Pour une meilleure prise en charge des patients, il est indispensable que ces derniers et leur entourage puissent bénéficier d'informations claires et précises concernant la maladie. Ces informations et conseils pratiques devront être réitérés, autant que nécessaire et au moins



annuellement pour s'assurer d'une bonne compréhension des informations données auprès du patient et de ses proches.

Une écoute attentive des besoins et des difficultés du patient lors de ces consultations est évidente pour apporter une réponse adaptée au mieux à la situation de chacun.

En effet, compte-tenu du risque de crises sévères, laryngées en particulier, mettant en jeu le pronostic vital du patient, c'est le patient lui-même voir son entourage le plus proche, qui devra faire face à l'urgence thérapeutique en attendant la prise en charge par des professionnels de santé. Pour cela, un temps de consultation supplémentaire pour une « éducation thérapeutique » des patients et de leurs familles doit être mis en place.

- Il est tout d'abord indispensable que le patient apprenne à connaître sa maladie. En effet, d'un individu à l'autre les crises peuvent être très différentes mais chez un même individu, elles se produisent souvent au même endroit.
- Le patient doit savoir reconnaître les crises modérées des crises sévères, permettant ainsi d'adapter le traitement.
- Le patient doit connaître son traitement de crise sévère, l'avoir sur lui ou à proximité. Il doit également connaître les mesures de prophylaxie avant tout soin dentaire ou geste chirurgical.
- Le patient doit savoir identifier les facteurs déclenchant et les situations à risque et les médicaments contre indiqués (sartans, IEC, pilules oestroprogestatives).

Lors de cette séance d'apprentissage, des brochures sont distribuées au patient concernant la maladie (Annexe 7 et 8) Lors de cette consultation il pourra également se familiariser avec le matériel d'injection (la seringue pré remplie pour l'icatibant par voie sous cutanée ou le kit d'injection en IV du concentré en C1-INH) (BOUILLET, 2010).

4 Prise en charge

4.1 Première consultation

4.1.1 La carte de malade porteur d'Angiœdème

Les malades déplorent le manque de reconnaissance de cette pathologie par le corps médical et par les chirurgiens-dentistes, ce qui peut entraîner de graves conséquences.

En effet, en cas d'œdème laryngé, le pronostic vital est en jeu et il peut être alors essentiel pour le malade d'avoir à sa disposition une carte de malade reconnue qui permette au médecin d'assurer immédiatement une prise en charge appropriée. Malheureusement tous les patients porteurs d'angiœdème ne possèdent pas cette carte. Actuellement, une carte est disponible soit par l'intermédiaire de l'association AMSAO (puis les adhérents font remplir par leur médecin référent), soit par le centre de référence ou le médecin référent lors de la première consultation. Cette carte comprend plusieurs volets permettant de guider le praticien dans sa démarche clinique. Elle comprend des recommandations en cas d'urgence, des renseignements personnels sur le patient (civilité, personne à prévenir en cas d'urgence), des renseignements médicaux sur la maladie (date de diagnostic, type de déficit, présence d'un traitement de fond...) ainsi que les coordonnées des médecins traitants et des spécialistes s'occupant du patient (BOUILLET, 2010). (Annexe 3)

4.1.2 L'interrogatoire, étape cruciale

Lors d'une première consultation dentaire il est indispensable de commencer par l'interrogatoire du patient, il est même préférable de faire remplir au patient un questionnaire de santé (de lui faire dater et signer). Il est également important d'approfondir tout questionnaire de santé écrit par un questionnaire oral. Si la mention « œdème angioneurotique ou angioœdème » est inscrite, le praticien doit être interpellé, et doit alors demander la carte du patient (s'il en possède une) ou s'il ne possède pas de carte se renseigner sur les points suivant :

- le type de maladie (type I, II, III)
- le traitement actuel et le traitement de fond
- Les manifestations cliniques survenant le plus fréquemment
- La fréquence actuelle (qui peut varier comme nous l'avons vu précédemment selon l'âge du patient, et sa périodicité de crise)
- Le nom du médecin référent

4.1.3 Une prise en charge pluridisciplinaire

Il est alors très important de se mettre en relation le plus tôt possible avec ce médecin référent ou de prendre contact avec des spécialistes de cette maladie, afin de discuter du cas et permettant la prise en charge la plus adaptée. Il s'agit d'une prise en charge pluridisciplinaire (CHAUVIN, 2010). Cette discussion doit établir si les soins peuvent être réalisés au cabinet dentaire libéral ou s'ils doivent se faire obligatoirement en milieu hospitalier. Cela dépend du type d'intervention prévue (soins conservateurs ou intervention chirurgicale) et de l'expérience

personnelle du patient, de l'intensité des crises et de la réponse aux traitements. Dans les deux cas, les actes doivent être programmés, et un protocole précis mis en place (MAEDA, 2003).

Dans certains cas le patient peut ignorer sa maladie, il est donc important que le praticien sache déceler et reconnaître des signes d'angioédème, permettant d'émettre un doute. Ce sont essentiellement des cas d'angioédème héréditaire de novo avec des crises légères ou n'ayant jamais inquiétées, ou à des formes acquises liées à la prise de médicaments spécifiques comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il faut alors discuter des signes observés avec le médecin traitant du patient en envisager des analyses permettant de diagnostiquer la maladie. Le chirurgien-dentiste a alors un véritable rôle dans le diagnostic : en effet le risque de développement d'un œdème suite à un soin dentaire étant plus élevé il permet de faire la relation entre soins dentaires et œdèmes (CHAUVIN, 2010).

4.2 Conduite à tenir avant toute intervention ou soin dentaire

A l'heure actuelle les recommandations concernant les soins dentaires indiquent une prise en charge hospitalière. En effet compte tenu du risque laryngé, la présence d'une infirmière, d'un médecin anesthésiste, ou d'une personne possédant la formation lui permettant d'administrer le concentré de C1-INH en intra veineuse est recommandée.

Cependant selon l'étude évaluant la prise en charge buccodentaire des patients atteints d'OAH la prise en charge en cabinet dentaire libéral est envisageable pour les soins courants (soins conservateurs, détartrage, prothèses fixées et amovibles) et, dans la mesure du possible, sans anesthésie locale (CHAUVIN, 2010).

Elle concerne les patients qui font peu de crises et qui répondent bien au traitement prophylactique. Même si les risques semblent plus faibles dans ce cas, il faut prévoir lors de la planification des soins une conduite à tenir en cas d'urgence afin que le patient puisse recevoir un traitement spécifique (C1-INH ou icatibant) dans un délai très bref (FARKAS, 1999).

La prise en charge en milieu hospitalier s'impose d'emblée pour les patients qui souffrent de nombreuses crises ou qui ont déjà eu une crise lors de soins dentaires. Ceci est d'autant plus important lorsqu'on prévoit un acte chirurgical (CHAUVIN, 2010).

Le praticien doit également limiter le risque de développer un œdème laryngé par des actes le moins traumatique possible en tenant compte des prodromes annonciateurs, ainsi que de l'aspect de la maladie chez ce patient (fréquence, localisation, intensité des crises).

4.2.1 Prévention bucco-dentaire et angiœdèmes

La motivation du patient à une bonne hygiène bucodentaire reste indispensable. Afin d'éviter au maximum la survenue de crises d'AOB au cabinet dentaire, il est important d'insister sur la prévention des maladies bucco-dentaires pour limiter le risque carieux et les maladies parodontales. En effet, si le patient a une hygiène rigoureuse et s'il consulte régulièrement, il échappe normalement aux soins « lourds » comme les avulsions dentaires... Des conseils de prévention permettraient de diminuer le besoin de soins dentaires (brossage adéquat, fil dentaire, brossettes interdentaires, bain de bouche, et visite annuelle chez le dentiste) (CHAUVIN, 2010).

Elle commence dès la première consultation voir à chaque consultation, car il est vraiment primordiale pour le patient de comprendre l'importance d'une hygiène bucco-dentaire irréprochable.



4.2.2 Intervention programmée

Un traitement prophylactique est nécessaire pour prévenir tout œdème ou crise sévère qui pourraient être déclenchés au cours de l'anesthésie ou de soins dentaires.

4.2.2.1 Les différents traitements prophylactiques

La proportion de patients bénéficiant d'un traitement prophylactique avant les soins est de 56%. Sont principalement utilisés :

- Le Danazol (60%) ou l'acide tranéexamique (10%),
- Danazol + acide tranéexamique (6%).
- Le concentré de C1-INH est peu utilisé en prophylaxie (12%). (CHAUVIN, 2010)

4.2.2.2 Protocole prophylactique

Le patient doit prendre du Danatrol®: 600 mg/j (3 gélules par jour) à commencer 7 à 10 jours avant l'intervention et à poursuivre 5 jours après puis reprise des traitements individuels efficaces. Chez l'enfant à raison de 10 mg/kg (FARKAS, 1999). Si possible faire un dosage fonctionnel du C1-INH pour une intervention chirurgicale programmée ou un soin dentaire, l'intervention sera possible si le taux est supérieur à 50 % des valeurs normales.

Du concentré de C1-inhibiteur Berinert® devra être présent dans la salle d'anesthésie ou à disposition près du lieu de l'intervention. Il est également recommandé d'avoir à disposition dans la salle d'intervention une seringue de Firazyr® ainsi que le matériel classique de réanimation. La disponibilité du concentré de C1 inhibiteur à dose suffisante doit être vérifiée avant le geste (BOUILLET, 2010).

De plus en plus d'étude propose une injection de Berinert® une heure avant les soins dentaires :

Selon BORK, STRAUBACH et WITZKE (2011), une prophylaxie à court terme a été réalisée avant 128 extractions dentaires chez 48 des 171 patients. Seulement 16 des 48 patients ont eu 16 épisodes œdémateux, dont 9 patients au niveau de la face, 4 patients au niveau du larynx (non fatal) et 3 patients au niveau des deux. Dans cette étude 3 œdèmes faciaux et 3 œdèmes laryngés ont eu lieu malgré une prophylaxie à 1000 unités de concentré de C1-INH.

Cependant une diminution de la survenue des œdèmes de 37,2% à 20,8% par patient et de 21,5% à 12,5% par localisation a été observée suite aux extractions dentaires. A noter qu'aucun effet secondaire n'a été observé suite à cette prophylaxie. Une prophylaxie avec du concentré de C1-INH entraîne donc une diminution du nombre d'épisodes œdémateux aux niveaux facial et laryngé suite à des extractions dentaires chez des patients porteurs d'angioœdèmes héréditaires par déficit en C1-INH (BORK, 2011). Le concentré de C1-INH est donc à envisager en prophylaxie, surtout dans le cadre d'une intervention de chirurgie mais en théorie il peut être envisagé pour tous les soins dentaires (ATKINSON, 1991).

Les patients atteints de la maladie devraient être connus des services d'urgence aux alentours.

Il est important d'être le moins traumatique possible afin de réduire les risques d'œdème.

Le patient doit connaître les mécanismes de sa maladie, reconnaître ses symptômes, connaître les bonnes pratiques,...Il peut alors anticiper et mieux gérer les diverses situations (BOUILLET, 2010).

4.2.2.3 Absence de traitement prophylactique et crises

Il est important de noter que dans 88% des cas, ces crises ont eu lieu alors que le patient n'avait pas bénéficié de traitement prophylactique spécifique (CHAUVIN, 2010).

Ce qui signifie que 12% des patients ont fait une crise suite à des soins dentaires, malgré un traitement préventif. (Le traitement préventif devait donc probablement être insuffisant ou mal adapté).

La raison principale de cette absence de prophylaxie est la méconnaissance de la maladie dans la moitié des cas, les autres raisons étant diverses : 9% n'avaient jamais fait de prophylaxie auparavant, 4% avaient à disposition de l'Exacyl si besoin, 5% n'avaient pas de traitement disponible à l'époque, 4% pensaient que le traitement de fond était suffisant, 4% jugent impossible l'accès au concentré de C1-INH avant chaque soin, 4% ont oublié de prendre un traitement (CHAUVIN, 2010).

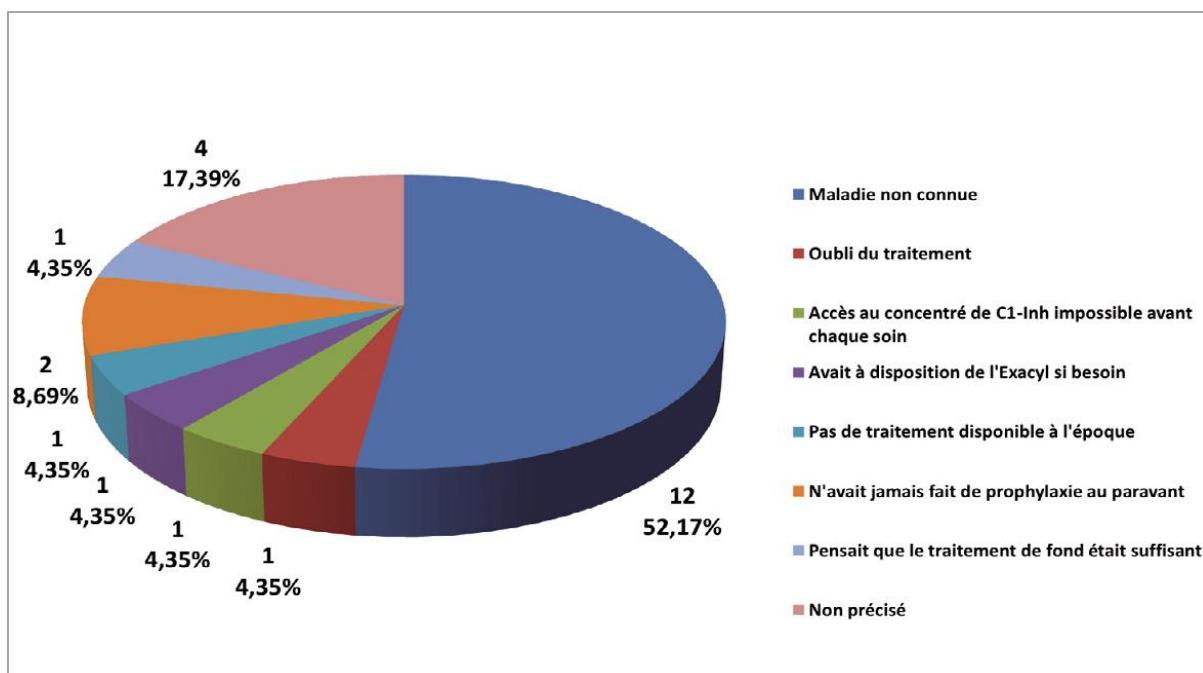


Figure 36: Raisons pour lesquelles le patient n'a pas bénéficié de traitement prophylactique

4.2.3 Intervention non programmée

Le patient doit informer l'anesthésiste et le praticien sur sa maladie et recevoir un concentré de C1-inhibiteur (1 000 U) en intraveineuse lente au moment de l'induction de l'anesthésie pour les actes de chirurgie urgente ou 1 h avant le geste :

- 500 U si patient < 50 kg
- 1000 U si patient > 50 KG mais <100k
- 1500 U si > 100 kg

L'administration peut être renouvelée éventuellement dans les heures qui suivent l'intervention (BOWEN, 2004).

Dans certains cas l'administration tout de suite après avulsion dentaire permet d'éviter l'œdème laryngé sans prémédication avant le geste possible (MAEDA, 2003).

En odontologie, les actes traités en urgence sont essentiellement des pulpite (inflammation pulpaire), il est alors très difficile de repousser le traitement de 10-15 jours en vue de la mise en place d'une prophylaxie.

Il est préférable cependant de reporter les interventions et de les programmer le plus rapidement possible, permettant ainsi de mettre en place le protocole de prophylaxie (CHAUVIN, 2010).

4.2.4 Post opératoire

Dans le cas où la prophylaxie a été respectée, le moindre symptôme évocateur qui suit immédiatement un soin dentaire peut permettre au praticien de reconnaître rapidement la survenue d'une crise d'angioédème (œdème de la face, œdème laryngé, crises abdominales graves). Ceci est primordial car elle peut survenir chez un patient qui ignore sa maladie ou qui souffre d'une forme discrète. Il se peut également que le patient ait oublié de prévenir le praticien. Une dysphagie, une gêne pour avaler la salive, un simple enrouement et une diminution de la voix qui devient faible voir inaudible ou encore un sifflement respiratoire doit alerter le chirurgien-dentiste et le médecin et des mesures immédiates d'urgence doivent être prises. Tout œdème de la face, qui survient lors de soins buccodentaires, implique des mesures immédiates (interruption des soins, hospitalisation pour surveillance). Par ailleurs, tout œdème de la face peut potentiellement s'accompagner d'un œdème laryngé (CHAUVIN, 2010).

Si l'un de ces signes s'observe pendant la séance de soins, il faut assurer la liberté des voies aériennes avec ventilation assistée et oxygénothérapie si besoin, orienter le patient immédiatement vers une unité de réanimation (appel du SAMU) et prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge spécialisée. Les mesures thérapeutiques immédiates reposent alors sur l'administration rapide de concentré de C1-INH (Berinert®) ou d'icatibant (Firazyr®). Les corticoïdes et les anti-histaminiques sont inefficaces dans cette situation (FARKAS, 1999).

Si aucun signe ne s'observe pendant la séance de soins, l'œdème peut apparaître quelques heures après, la période de latence peut être entre 20 min et 30 heures. Il est donc important

d'avoir une surveillance post opératoire (par exemple par une tierce personne). Cette surveillance est de préférence médicale dans le cadre de chirurgie (RICE, 2008).

De plus, de nos jours selon le compte rendu de la conférence de Paris en 2011, il est maintenant conseillé aux patients d'avoir à domicile du Berinert® ou du Firazyr®, ce qui permet d'être traité tôt, dès le début de la crise.

Les patients ont le droit de s'auto administrer ces traitements. Ils peuvent apprendre les gestes nécessaires dans tout centre de référence. Apprendre à s'injecter soi-même le traitement conduit à plus d'autonomie et de liberté pour le patient. Il y a également moins de délais entre le début de la crise et l'administration du traitement donc moins d'hospitalisations. Les retentissements sur la qualité de vie la santé mentale du patient (dépression, productivité...) sont alors importants (RUSICKE, 2006) (WILSON, 2009).

Le centre de Grenoble a formé dans les derniers mois 45 patients. Sur 19 d'entre eux qui ont eu besoin d'une injection, 15 ont été auto administrées. Aucun patient n'est allé aux urgences, ce qui évite souvent insécurité et stress.

Une seule injection suffit dans la plupart des cas. Mais il est nécessaire d'avoir plusieurs doses à disposition, afin de toujours disposer de produit chez soi (HAS : FIRAZYR).

Le centre de Grenoble fournit un protocole pour l'auto-injection. La présence d'une tierce personne (famille ou ami) est souhaitable. Elle pourra faire l'injection à la place du malade s'il ne s'en sent pas capable ou être présente après l'injection, ce qui permet au patient de

ne pas rester seul (éventualité d'un malaise dû au stress ou résultant de la crise elle-même).

L'injection est à effectuer dans la région abdominale pour l'icatibant. Elle doit être lente, ce qui permet de minimiser l'irritation locale. Une rougeur et douleur peuvent se produire sur le site de l'injection. Elles disparaîtront spontanément (ne rien mettre dessus).

4.3 Anxiété/stress et angiœdèmes

Le fait d'avoir à disposition les produits nécessaires en cas de crise sévère, chez soi ou dans le sac à main, et l'apprentissage des gestes techniques pour l'auto injection (intraveineuse ou sous-cutanée) contribuent à rendre le patient autonome et diminuent son anxiété (CRAIG, 2009).

Le facteur stress étant important dans le déclenchement de cette maladie, il est recommandé de réduire au maximum le stress du patient et d'utiliser des anxiolytiques.

Comment diminuer le niveau de stress des patients :

4.3.1.1 Les anxiolytiques

Les anxiolytiques ou tranquillisants mineurs sont, comme leur nom l'indique, des substances destinées à combattre l'anxiété et le stress. Ils peuvent entraîner une somnolence qui les rend incompatibles avec des activités de précision (conduite). Ils peuvent induire une dépendance lors d'un traitement prolongé.

Dans tous les cas, ces médicaments, s'ils peuvent être d'une grande aide ponctuellement, ne doivent pas être utilisés à long terme.

Il y a différents types d'anxiolytiques.

Tout d'abord, les benzodiazépines. On compte parmi eux le LEXOMIL, LYSANXIA, TEMESTA, TRANXENE, VALIUM, ou encore le XANAX. Ce sont les anxiolytiques les plus couramment utilisés, ils produisent des effets très rapides. Les effets secondaires sont relativement fréquents : on retrouve une somnolence, des troubles de l'équilibre, de la mémoire et surtout un important risque de dépendance lorsque l'utilisation se prolonge au-delà de 12 semaines. Il est cependant préférable d'utiliser ceux ayant la demi-vie la plus courte.

Certains anxiolytiques ne font pas partie de la famille des benzodiazépines, par exemple l'hydroxyzine (ATARAX) est un anxiolytique de la famille des antihistaminiques. Il peut être utilisé pour l'anxiété, l'allergie et le stress. Par ailleurs, ses effets secondaires sont proches de ceux des benzodiazépines. Son principal avantage est l'absence de dépendance. Toujours dans les anxiolytiques on compte le méprobamate (EQUANIL), la buspirone (BUPSPAR), et le captodiame (COVATINE). Ces trois derniers sont moins utilisés pour différentes raisons, ils sont très différents et présentent des propriétés et des effets secondaires différents (GRIMA, 2008).

5 Conclusion

Les résultats de l'étude concernant la prise en charge bucco-dentaire des patients porteurs d'angioédèmes, montrent des expériences très différentes les unes des autres. L'angioédème peut survenir au décours de soins dentaires chirurgicaux ou conservateurs. Il semble important de noter que de nombreux patients sont traités principalement en cabinet dentaire libéral.

La prise en charge en milieu hospitalier s'impose d'emblée pour les patients qui souffrent de nombreuses crises ou qui ont déjà eu une crise grave laryngée lors de soins dentaires. Ceci est d'autant plus important lorsqu'on prévoit un acte de chirurgie orale.

Le chirurgien-dentiste se doit de prendre en charge ces patients, tout en limitant les risques. Pour cela, il est important qu'il connaisse la maladie et qu'il puisse proposer au patient un protocole multidisciplinaire adapté. Cette discussion doit établir, selon le patient, si les soins peuvent être réalisés au cabinet dentaire libéral ou s'ils doivent se faire obligatoirement en milieu hospitalier. Cela dépend du type d'intervention prévue (soins conservateurs ou intervention chirurgicale) et de l'expérience personnelle du patient, de l'intensité des crises et de la réponse aux traitements. Dans les deux cas, les actes doivent être programmés, et un protocole prophylactique précis doit être mis en place.

Cependant, seulement la moitié des patients bénéficient d'un traitement prophylactique avant les soins dentaires. Plus d'un tiers d'entre eux ont déjà eu une crise d'angioédème à la suite de ces soins, la prophylaxie étant ignorée souvent par manque d'informations du patient ou du

chirurgien-dentiste. Le praticien peut alors avoir une place de choix dans le dépistage de la maladie.

Le plus grand risque concerne les patients qui ignorent leur affection, la première crise pouvant être fatale.

Pour les interventions de chirurgie orale, la prise en charge est réalisée, de préférence, en milieu hospitalier et la prescription d'un anxiolytique type benzodiazépines *per os*, avant l'acte, est conseillée. La prévention repose sur des protocoles de préparation à base de danazol et/ou d'acide tranexamique. Il faut garder à disposition, dans la salle de soin, du concentré de C1-INH, afin de pouvoir l'administrer en cas d'urgence. Certaines équipes privilégiennent l'administration systématique de concentré de C1-INH avant chaque intervention. Dans tous les cas, il faut prévoir le matériel nécessaire à une réanimation médico-chirurgicale (adrénaline, oxygène, matériel pour intubation...) dans le cas où le patient présenterait une obstruction des voies aériennes supérieures secondaire à un œdème.

La prise en charge en cabinet dentaire libéral est envisageable pour les soins courants (soins conservateurs, détartrage, prothèses fixées et amovibles). Dans la mesure du possible, il est préférable important de prendre en compte les indications des anesthésies locales. Cette prise en charge concerne les patients qui font peu de crises et qui répondent bien au traitement prophylactique. Même si les risques semblent plus faibles dans ce cas, il faut prévoir lors de la

planification des soins une conduite à tenir en cas d'urgence afin que le patient puisse recevoir un traitement spécifique (C1-INH ou icatibant) dans un délai très bref.

Un questionnaire médical complet et précis permet de se renseigner sur les manifestations de la maladie chez le patient. Une véritable relation de confiance et d'écoute doit être établie, il ne faut en effet pas hésiter à reporter une séance de soin si les conditions ne sont pas favorables.

Protocole proposé en cabinet libéral :

- prescription éventuelle d'un anxiolytique ou mise en place de différents moyens permettant de diminuer le stress (méthode de relaxation, homéopathie...)
- prescription de Danazol, de 10 jours avant à 48 h après l'intervention (600mg/j soit 3 gélules par jour)
- et/ou d'acide tranexamique pendant 48 h, avant et après l'intervention (3g/j soit 6 comprimés par jour)
- Avoir à disposition, dans la salle de soin, du C1-inhibiteur (Berinert®), ou de Firazyr®, rapidement administrable en cas d'urgence par le patient ou une tierce personne.
- OU Administration du concentré de C1-INH avant l'intervention dans certains cas (selon le type d'intervention, et la manifestation de la maladie chez le patient). Aucun consensus n'est actuellement disponible concernant les modalités des traitements prophylactiques avant les soins bucco-dentaires chez ces patients.

Contrairement à ce que l'on pourrait suspecter, la réalisation de prothèses dentaires amovibles ne semble pas être contre-indiquée. Leur réalisation impose pourtant la prise d'empreintes et donc la mise en bouche de nombreux matériaux. Le chirurgien-dentiste devra s'assurer, avec beaucoup de rigueur, que le porte-empreinte ne blesse pas la muqueuse gingivale. La finition et l'adaptation des prothèses doivent être parfaites pour éviter tout traumatisme.

Enfin, la surveillance postopératoire ne doit pas être négligée car les œdèmes peuvent apparaître jusqu'à 48 heures après les soins. Cette surveillance peut être appuyée par un membre de la famille du patient.

Afin d'éviter au maximum la survenue de crises d'AOB au cabinet dentaire, il est important d'insister sur la prévention des maladies bucco-dentaires pour limiter le risque carieux et les maladies parodontales. En effet, si le patient a une hygiène rigoureuse et s'il consulte régulièrement, il échappe normalement aux soins « lourds » comme les avulsions dentaires.

La prévention doit commencer lors de la première consultation.

La prévention comporte également l'éducation des patients. Dans ce domaine, 56,9 % des patients considèrent qu'ils ne sont pas suffisamment informés sur la prévention des maladies bucco-dentaires. Il faut donc conseiller des visites de contrôle régulières chez son dentiste traitant à raison d'une fois à deux fois par an. La consultation comprendra :

- un contrôle des puits et des sillons et un éventuel scellement des sillons trop profond si cela est nécessaire

- des radiographies rétroalvéolaires de contrôle
- détartrage supra et sous-gingival, ainsi qu'un polissage à l'aire d'une cupule

En général, les patients souffrant d'angioédèmes sont plus réceptifs à ces informations puisqu'ils savent que leur confort de vie en dépend. En effet de nombreux dépliants sont disponibles permettant aux patients de mieux appréhender leur maladie. (Annexe 8)

Selon le président de l'AMSAO « dès lors que l'on a le bon diagnostic, que l'on échange avec son médecin traitant, que l'on dispose du traitement le mieux adapté à sa situation, et que l'on a appris à se prendre en charge, on peut vivre pratiquement normalement avec cette maladie »

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les soins dentaires représentent une source importante de facteurs de risque pour les patients souffrant d'angioédème. Outre le stress physique occasionné par la réalisation d'un soin ou d'une chirurgie, un stress psychologique, émotionnel peut être engendré par les soins dentaires, à cela s'ajoutent les possibles infections dentaires, facteur aggravant de traumatisme et de stress (lié à la douleur).

Une prise en charge pluridisciplinaire (chirurgien-dentiste, médecin, service hospitalier dans certains cas) permet aux patients souffrant d'angioédèmes d'être soignés en limitant au maximum les risques de survenue d'œdème. Le patient, en fonction de sa maladie, de ses antécédents et de l'acte envisagé pourra recevoir un traitement prophylactique et selon les besoins bénéficier d'une prise en charge en milieu hospitalier ou libérale.

Le mode de prise en charge (cabinet dentaire ou milieu hospitalier si nécessaire) va dépendre du type d'intervention prévue (soins ou chirurgie), de son expérience personnelle, de l'intensité de ses crises et de sa réponse aux traitements. Le patient doit en discuter avec son chirurgien-dentiste, une véritable relation d'écoute et de confiance est alors indispensable. Le chirurgien-dentiste ne doit pas généraliser et garder à l'esprit que l'angioédème héréditaire est une maladie chronique dont l'évolution clinique est capricieuse et difficilement prévisible. Bien qu'il soit possible de diminuer le risque de survenu d'un œdème suite à un soin dentaire, il ne faut en revanche pas oublier qu'il est impossible de supprimer ce risque.

Il est nécessaire de prendre contact avec le centre de référence ou les centres de compétences, d'en discuter avec le médecin référent du patient afin de prendre la meilleure décision. La prophylaxie est alors à adapter en fonction du patient.

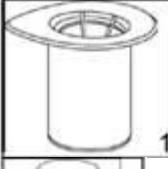
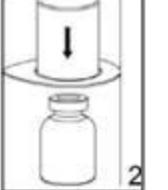
Aujourd'hui, l'odontologie nous implique dans une vision médicale globale du patient. Un interrogatoire et une anamnèse précis ne suffisent plus. Le chirurgien-dentiste doit, par l'écoute du patient et par une bonne communication avec les autres praticiens de santé, définir l'état de bien-être complet du patient : physique, psychique et moral. Dans le cas de cette pathologie le chirurgien-dentiste pourra être alerté par certains signes cliniques et informer le médecin susceptible d'établir un diagnostic juste.

Dans un tel contexte, le chirurgien-dentiste se doit de bien connaître cette affection rare mais susceptible d'engager le pronostic vital. Il doit, d'une part, pouvoir proposer une prise en charge adaptée à chaque patient et, d'autre part, être capable de détecter les premiers signes de la survenue d'une crise et prendre les mesures adéquates.

ANNEXES

Annexe 1:

Préparation du Concentré en C1-INH

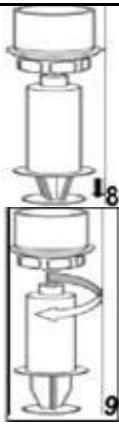
	<p>1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. N'enlevez pas le Mix2Vial de l'emballage.</p>
	<p>Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage, pousser l'extrémité bleue tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.</p>
	<p>Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que vous avez seulement retiré l'emballage et que le dispositif Mix2Vial est bien resté en place.</p>
	<p>Poser le flacon de produit sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de diluant-dispositif Mix2Vial et pousser la partie transparente de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de produit. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
	<p>5. En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial. Jeter le flacon de solvant avec la partie bleue attachée de l'adaptateur Mix2Vial.</p>



6. Agiter délicatement le flacon de produit avec la partie transparente de l'adaptateur attaché dessus jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.

7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial. Injecter l'air dans le flacon de produit.

Prélèvement et administration



8. Tout en maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.

9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (en maintenant le piston de la seringue dirigé vers le bas) et déconnecter la partie transparente de l'adaptateur Mix2Vial de la seringue.

Annexe 2:

ANGIOEDEMES ET PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE				
1	Sexe:	Masculin <input type="checkbox"/>	Féminin <input type="checkbox"/>	
2	Age:			
3	Savez vous de quel type d'angio-oedème vous êtes atteint(e) ?			
	- Héréditaire : <input type="checkbox"/>	type I <input type="checkbox"/>	type II <input type="checkbox"/>	
	- acquis : <input type="checkbox"/>	type I <input type="checkbox"/>	type II <input type="checkbox"/>	
	- autre : <input type="checkbox"/>	(précisez) :		
4	Age de découverte de la maladie :			
5	Circonstances de découverte de la maladie :			
	- présence de symptômes (œdème, douleurs abdominales...) <input type="checkbox"/>			
	- suite à un dépistage familial <input type="checkbox"/>			
	- autre : <input type="checkbox"/>	(précisez) :		
6	Prenez-vous un traitement au long cours (traitement de fond) ?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Si oui, lequel ?		
	- Non <input type="checkbox"/>			
7	Avez-vous informé votre dentiste de votre maladie?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
	- Si oui, connaissait-il la maladie ? <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
8	Rencontrez-vous des difficultés dans l'obtention de soins dentaires du fait de votre maladie?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
9	Pour les soins dentaires, êtes-vous suivis :			
	- en cabinet libéral ? <input type="checkbox"/>			
	- en milieu hospitalier ? <input type="checkbox"/>			
10	Bénéficiez-vous d'un traitement prophylactique (préventif) spécifique avant des soins dentaires?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Si oui, lequel ?		
	- Non <input type="checkbox"/>			
11	Avez-vous déjà eu une crise lors de soins dentaires ou à la suite de ces soins?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
	Si oui, cette crise a-t-elle nécessité			
	- une hospitalisation ? <input type="checkbox"/>			
	- un traitement d'urgence ? <input type="checkbox"/>	lequel ?		
	Précisez la localisation de la crise :			
	Cette crise est-elle survenue :			
	- après des soins conservateurs ? <input type="checkbox"/>			
	- après une extraction dentaire ? <input type="checkbox"/>			
	Avez vous bénéficié d'un traitement prophylactique avant ces soins ?			
	- oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
	Si oui, lequel ?			
	Si non, pourquoi ?			
12	Portez-vous une prothèse dentaire amovible (dentier) ?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
	Si oui, est-elle source de crises ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
	Si non, en auriez-vous besoin? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
13	Les maladies bucco-dentaires pouvant engendrer une crise d'angio-oedème, pensez-vous être suffisamment informés sur leur prévention?			
	- Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
14	A quelle fréquence, environ, consultez-vous votre dentiste?			
	- tous les 3 mois <input type="checkbox"/>	tous les 6 mois <input type="checkbox"/>		
	- tous les ans <input type="checkbox"/>	uniquement quand vous en avez besoin <input type="checkbox"/>		

Annexe 3:

Recommandations en cas d'urgence

L'angoëdème peut être déclenché par des traumatismes, même minimes (intervention chirurgicale, soins dentaires, ORL, endoscopie, sutures), par la prise de certains médicaments, par une infection ou par un stress émotionnel.

Il peut aussi survenir sans facteur déclenchant.

1. En cas de crise laryngée débutante (= dysphagie, voix faible ou inaudible sans gêne respiratoire) ou **installée** (= dyspnée laryngée avec gêne respiratoire) :

- Hospitaliser immédiatement en unité de réanimation (appel du 15 ou 112) et prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge spécialisée.
- Ne pas utiliser les corticoïdes et les anti-histaminiques qui sont inefficaces dans cette situation.
- Assurer la liberté des voies aériennes avec ventilation assistée et oxygénothérapie, si besoin.
- Mettre en place, si possible, une voie d'abord.
- Débuter le traitement substitutif immédiatement par injection de concentré de C1Inh IV⁽¹⁾ :

Délai d'action du produit : 30 minutes.
 Mode d'administration : en IV sur 5 minutes dans la tubulure.
 Posologie si poids > 20 kg : 1 000 unités.
 Posologie si poids < 20 kg : 500 unités, quelque soit le poids.
 A renouveler 1 h après si effet insuffisant.

2. En cas de douleurs abdominales aigües associées ou non à des vomissements pouvant faire évoquer une « crise abdominale » :

- Mettre en place une évaluation de la douleur selon les protocoles habituels.
- Débuter un traitement antalgique et un traitement symptomatique des vomissements.

⁽¹⁾ Une surveillance sérologique est à prévoir.

Titulaire de la carte
(Cardholder)

Photo d'identité

Nom :
 Prénoms :
 Né(e) le :
 Adresse :

Téléphone : Date :
 Signature du titulaire ou
 de son représentant légal

U **Urgence** **SPECIMEN** **En cas d'urgence contacter le(s) personne(s)
 de l'entourage** *(People to contact in case)*

1. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

2. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

3. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

Informations médicales personnelles

(Informations médicales personnelles)

Cocher les cases correspondantes en cas de réponse positive (Please tick the boxes as appropriate)

1- Sur la maladie (Disease):

> Date du diagnostic (Date of diagnosis): ... / ... / ...

> Coordonnées du laboratoire :

> Type du déficit héréditaire en C1inh, cochez la case correspondante :

Type 1 (= déficit pondéral)

Type 2 (= déficit fonctionnel)

> Résumé clinique :

Date de mise à jour : ... / ... / ...

(Edèmes atteignant la sphère ORL)

• Nombre d'épisodes :

• Commentaires :

(Edèmes abdominaux)

• Nombre d'épisodes :

• Commentaires :

Traitement par concentré de C1inh :

• Nombre de traitement effectués :

• Commentaires :

2- Le traitement de fond :

Nom du médicament en DCI ⁽¹⁾	Date de début du traitement	Date d'arrêt du traitement	Posologie	Commentaires

(1) DCI : Dénomination Commune Internationale

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Chimiotraitement d'urgence et traitement d'urgence cardiaque)



1. Service d'urgence de proximité :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

2. Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie :

Nom :

Nom du service :

Adresse :

Permanence téléphonique :

3. Médecin du centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du service :

Nom du médecin :

Adresse :

Téléphone :

4. Médecin traitant :

Nom :

Adresse :

Téléphone :

Informations médicales personnelles

(Informations médicales personnelles)

3-Traitements préconisés, en cas d'urgence :

Traitement d'une crise grave (forme laryngée ou forme abdominale grave):

• Indications :

• Nom du produit :

• Posologie :

• Mode d'administration :

• Lieu de stockage éventuel :

Traitement d'une crise modérée (autres situations):

• Indications :

• Nom du produit :

• Posologie :

• Mode d'administration :

Traitement prophylactique (en cas de soins dentaires d'intervention chirurgicale programmée...):

• Indications :

• Nom du produit :

• Posologie :

• Mode d'administration :

Les autres antécédents, pathologies et mentions utiles en urgence :

Others (allergies, associated pathologies, etc.)

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filled in this card)

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

Le centre de référence :

Centre de référence des angioédèmes non-histaminiques (CREAK), CHU de Grenoble – Service de médecine interne, 36A; CHU de Grenoble, BP 217 – 38043 Grenoble cedex 09 –
Tél : +33 (0)4 76 94 49 ou 06 21 33 67 44.

Les sites suivants :

• le site « Orphane » : www.orpha.net :

rubrique « syndrome angioédotique » et « Orphane-Urgences »

• AMSAO (Association des Malades atteints d'angioédèmes par déficit en C1 inhibiteur) : <http://amsao.free.fr/>

• HAE (association internationale de patients atteints par déficit en C1 inhibiteur) : www.haei.org



AMSAO

Association des malades souffrant
d'Angioédèmes par déficit en C1 inhibiteur
31, rue de Châtenay 91460 Drancy
Tél : 01 60 14 32 90

Maladies Rares
Info Services
0 810 63 19 20
R^éseau, accès visuel local

HAEI

Association Internationale de Malades
atteints de déficits en C1 inhibiteur
2 rue des 4 Eglises
54000 NANCY - FRANCE

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder).

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports en concertation avec des professionnels de la maladie et l'association AMSAO. Déc. 2007

Annexe 4:

Centre national de référence des Angioédèmes à kinines:

<u>SITE GRENOBLOIS</u>	HÔPITAL DE LA TRONCHE BP 217 - 38043 Grenoble cedex 09 Tél. standard : 04 76 76 75 75
Pr C Massot Médecine interne cmassot@chu-grenoble.fr	Dr Laurence BOUILLET Médecine interne IBOUILLET@chu-grenoble.fr
Dr Isabelle Boccon-Gibod Médecine interne lboccon-gibod@chu-grenoble.fr	Dr Joël Lunardi et Dr Nicole Monnier Génétique jlunardi@chu-grenoble.fr nmonnier@chu-grenoble.fr
Dr Claude Jacquot Anesthésie- Réanimation cjacquot@chu-grenoble.fr	Dr Anne Pagnier Pédiatrie apagnier@chu-grenoble.fr
Dr Jean-Yves Cesbron et Dr Chantal Dumestre-Pérard Immunologie jycesbron@chu-grenoble.fr cdumestre-perard@chu-grenoble.fr	

Quelques autres sites:

NANCY HÔPITAL CENTRAL Avenue de Lattre de Tassigny - 54035 Nancy	Médecine interne : Pr Gisèle Kanny g.kanny@chu-nancy.fr Médecine interne : Dr Maxime Hosotte m.hosotte@chu-nancy.fr Médecine interne : Dr Sophie Jarlot s.jarlot@chu-nancy.fr Anesthésie- Réanimation : Dr Paul-Michel Mertes pm.mertes@chunancy.fr
LYON HÔPITAL ÉDOUARD HERRIOT (HOSPICES CIVILS DE LYON) 5 Place d'Arsonval - 69437 Lyon cedex 3	Médecine interne : Dr Brigitte Coppéré brigitte.coppere@chu-lyon.fr Anesthésie-Réanimation : Dr Bernard Floccard bernard.floccard@chu-lyon.fr Gastroentérologie : Pr François Mion francois.mion@chu-lyon.fr Allergologie : Dr Michel Bouvier michel.bouvier@chu-lyon.fr
STRASBOURG HÔPITAL HAUTEPIERRE 1 Place de l'Hôpital 67100 Strasbourg	Médecine interne : Dr Bernard Goichot bernard.goichot@chru-strasbourg.fr Médecine interne : Dr Anne Bougarit-Durand anne.bougarit-durand@chru-strasbourg.fr Chirurgie dentaire : Dr Ahmed Féki ahmed.feki@chru-strasbourg.fr
DIJON, HÔPITAL DU BOCAGE 10 boulevard du Maréchal Lattre de Tassigny - BP 77908 21079 Dijon cedex	Médecine interne : Dr Bernard Bonnotte bernard.bonnotte@chu-dijon.fr Médecine interne : Dr Vanessa Leguy-Seguin vanessa.leguy.seguin@chu-dijon.fr Dermatologie : Dr Evelyne Collet ecollet@chu-dijon.fr
REIMS HÔPITAL ROBERT DEBRÉ Avenue du Général Koenig - 51092 Reims cedex	Médecine interne : Dr Roland Jaussaud rjaussaud@chu-reims.Fr Maladies infectieuses Immunologie clinique : Dr Amélie Servettaz aservettaz@chu-reims.Fr Dermatologie-Allergologie : Dr Anne Grange agrange@chu-reims.fr
BESANCON CHU SAINT-JACQUES	Dermatologie-allergologie : Dr Fabien Pelletier fabien.pelletier@univ-fcomte.fr

2 Place Saint-Jacques - 25030 Besançon	
PARIS HÔTEL-DIEU 75 paris HOPITAL JEAN VERDIER 93 Bondy	Endocrinologie : Pr Anne Gompel anne.gompel@htd.ahp.fr Médecine interne : Pr Olivier Fainolivier.fain@jvr.aphp.fr
MONTPELLIER HÔPITAL SAINT ELOI 80 av Augustin Fliche - 34000 Montpellier	Dermato- allergologie : Dr Nadia Raison-Peyron n-raison@chu-montpellier.fr Dermatologie : Dr Aurélie Du-Than ha-du_thanh@chu-montpellier.fr
LILLE HÔPITAL CLAUDE HURIEZ Rue Polonovski - 59037 Lille	Médecine interne : Dr David Launay david.launay@chru-lille.fr Médecine interne : Dr Pierre-Yves Hatron pierre-yves.hatron@chru-lille.fr Immunologie : Dr Sylvain Dubucquoi sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr
MARSEILLE HÔPITAL DE LA CONCEPTION 147 boulevard Baille - 13385 Marseille cedex 05	Médecine interne : Dr Jean-Robert Harlé jean-robert.harle@ap-hm.fr Médecine interne : Dr Stéphane Gayet stephane.gayet@ap-hm.fr Médecine interne : Dr Véronique Veit vveit@ap-hm.fr

Annexe 5:

Quelques coordonnées utiles :

Association Internationale de Malades atteints de déficits en C1-INH (HAEI)

<http://www.haei.org>

ORPHANET :

<http://www.orphanet.net>

Rubrique « œdème héréditaire »

Maladie rares infos service : 0810631920

Ce numéro permet d'obtenir des informations générales sur la maladie, un pédiatre et un généticien est tout de même disponible pour répondre aux questions plus précise. C'est une ligne d'écoute et d'information.

Alliance Maladie Rares : 0156535340

C'est un collectif d'association.

<http://www.alliance-maladies-rares.org>

Annexe 6:

AMSAO :

Association des Malades Souffrant d'AngioEdème par déficit en C1 inhibiteur.

31, rue de chateaufort
91400 ORSAY

Président :
Michel Raguet
E-mail : mraguet@aol.com
Tél: 01.60.14.32.90

Secrétaire :
Marie-Agnès Lalloquette
19 rue du Strengfeld
67450 Mundolsheim
Tél: 03.88.81.89.71
Web: <http://amsao.free.fr>



Annexe 7:

Informations disponibles pour les patients sous formes de dépliants.

Dépliant distribué par l'AMSAO.

Des maladies rares

L'angioédème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare liée à un déficit d'une protéine du sang, appelée C1 inhibiteur (C1Inh) qui conduit à une synthèse excessive de bradykinine responsable de l'œdème. On distingue 3 types d'AOH :

Le TYPE 1 : le plus fréquent ; se caractérise par une diminution du taux de C1Inh dans le sang.

Le TYPE 2 : se caractérise par un taux normal, voire élevé, de C1Inh mais celui-ci, dans ce cas, ne fonctionne pas correctement.

Le TYPE 3 : prédomine chez la femme. Il n'est pas associé à un déficit mesurable mais les symptômes sont identiques.

Les manifestations peuvent intervenir à n'importe quel âge de la vie, mais la maladie se déclare le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence.

Environ 1200 personnes (hommes et femmes) sont atteintes d'AOH en France.

On estime qu'entre 1 personne sur 10000 et 1 sur 50000 est atteinte d'AOH.

Des causes génétiques

La maladie (AOH types 1 et 2) est une maladie génétique héréditaire due à une mutation d'un gène (= mutation) situé sur le chromosome 11 qui assure normalement la fabrication du C1Inh. La mutation peut être transmise par l'un des parents, lui-même porteur du gène muté (75 % des cas) ou se produire chez une personne (25 % des cas) dont les parents ne sont pas porteurs (= mutation de novo).

L'AOH de type 3 pourrait être en relation avec le gène du facteur de Hageman.

L'angioédème acquis (AOA) de type 1 ou 2 est, cliniquement, difficile à différencier de l'AOH. Mais, dans ce cas, le déficit en C1 inhibiteur n'est pas lié à un défaut génétique. Il est causé par un trouble lymphoprolifératif sous-jacent ou par l'existence d'auto-anticorps dirigés contre le C1Inh. L'AOA diffère aussi de la forme héréditaire par l'âge plus avancé de survenue : vers 40 ans.

Bulletin d'adhésion

Nom : _____
Prénom : _____
Adresse : _____

Code Postal : _____ Ville : _____
Tél : _____ Portable : _____
Mèl : _____

Déclare adhérer à l'AMSAO et adresse, ci-joint, un chèque de 10 €, en règlement de l'année en cours.

Famille concernée par l'AOH par l'AOA
Type 1 Type 2 Type 3 Autre
Enfant : Adulte :

A adresser à :
AMSAO - Secrétariat
19, rue du Strengfeld - 67450 MUNDOLSHEIM
ou amsao@free.fr

Symptômes

Les angioédèmes se caractérisent par des crises imprévisibles et récurrentes de gonflements de la peau et des muqueuses.

Toutes les parties du corps peuvent être affectées, mais plus généralement :

- les mains et les pieds,
- le visage,
- le ventre : **les œdèmes abdominaux** sont responsables de douleurs et de vomissements parfois intenses.
- la gorge : **les œdèmes du larynx** peuvent obstruer les voies respiratoires et constituer une urgence vitale (risque d'asphyxie) nécessitant une prise en charge spécifique et urgente.

En général, les œdèmes apparaissent de façon inopinée et persistent environ 2 à 5 jours puis disparaissent. Il y a souvent une zone de prédisposition pour chaque malade.

La plupart des crises surviennent spontanément, sans raison apparente, mais certains événements peuvent les déclencher : la prise de certains médicaments contre-indiqués, une intervention chirurgicale, des soins dentaires, une infection, un traumatisme, le stress, les menstruations, la grossesse, etc.

Prise en charge

Avant d'être diagnostiqués correctement, certains patients peuvent être amenés à subir une longue errance diagnostique.

Le diagnostic posé, une prise en charge appropriée et individuelle de chaque patient est importante pour prévenir et/ou traiter les crises, en fonction de leur fréquence et de leur gravité.

* CREAK : Centre National de référence des Angioœdèmes à Kinines

* D'autres centres existent également à : Angers, Bondy, Bordeaux, Caen, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nice, Niort, Paris, Strasbourg...

Coordonnées utiles

Association Internationale de Malades atteints de déficits en C1 inhibiteur (HAEI) : <http://www.haei.org>
ORPHANET : <http://www.orpha.net>
Rubrique « œdème héréditaire »

Maladies Rares Infos Service : 0 810 63 19 20
Alliance Maladies Rares : 01 56 53 53 40

« Dès lors que l'on a le bon diagnostic, que l'on échange avec son médecin traitant, que l'on dispose du traitement le mieux adapté à sa situation, et que l'on a appris à se prendre en charge, on peut vivre pratiquement normalement avec cette maladie. »

Le Président de l'AMSAO

Les traitements

Differents traitements existent. L'important est de bien vérifier, avec votre spécialiste, ceux qui vous conviennent le mieux, en fonction de votre état de santé et des possibles effets secondaires. Il faut distinguer :

- les traitements de fond : EXACYL, DANAZOL...
- les traitements en cas de crise sévère : BERINERT ou FIRAZYR ;
- les traitements en prévision d'une intervention chirurgicale ou de soins dentaires.

Pour toute précision, contactez votre médecin ou l'AMSAO.

Précautions utiles

Avoir, sur soi, sa carte de malade et de soins
Avoir, chez soi, les médicaments nécessaires
Savoir quoi faire en cas de crise
Savoir où aller en cas d'urgence
Anticiper en cas d'intervention chirurgicale ou de soins dentaires

d'Angio-Oedèmes
par déficit en C1
inhibiteur

31, rue de Châteaupont
91400 Orsay
Tél. 01 60 14 32 90
Mèl : M.Raguet@aol.com
Web : <http://amsao.free.fr>

Annexe 8:

Informations disponibles pour les patients sous formes de dépliants.

LES CRISES D'ANGIOËDEME PEUVENT AVOIR DES LOCALISATIONS MULTIPLES

• **et/ou des médicaments non spécifiques :** anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques...

ou de :

- 20 U/kg de Bérinert en intraveineux
- et de l'Exacyl : 1 g toutes les 4 heures pendant 48 heures.

• **et/ou des médicaments non spécifiques :** anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques...

Ne jamais rester seul après l'administration de ces produits.

CERTAINS FACTEURS PEUVENT FAVORISER VOS CRISES :

- Modifications hormonales** (pilule, grossesse, menstruations...) : Sur 66 % des patientes, 1 sur 2 verra ses symptômes s'aggraver après la puberté.
- Traumatismes même minimes :** bicyclette, dactylographie.
- Intervention chirurgicale urgente ou non.**
- Stress, fatigue :** examen, mariage...
- Infections O.R.L.**
- Des soins dentaires.**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adams V, Bas M, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G.

Non allergic angioedema: role of bradykinin.

Allergy. 2007; 62:842-856.

2. ADAMS S.J, RIDLEY C.M

Hereditary angioedema with easy bruising

J.Roy.Soc. Med. 1984; 77:522-524

3. AMSAO

Organigramme et missions de l'association des Malades Souffrant d'Angioédème par déficit en C1 inhibiteur.

Disponible sur: <http://amsao.free.fr> (consulté le 07/06/11)

4. ATKINSON J.C, FRANK M.M

Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema

J. Oral Pathol. Med. 1991; 20:139-142.

5. AZIZ SR, TIN P

Spontaneous angioedema of oral cavity after dental impressions

N Y State Dent J 2002; 68:42-5

6. LEVI M, CHOI G, PICAVET C, HACK E.C

Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency

J. Allergy. Clin. Immunol. 2006; 117:904-908

7. AYGOREN-PURSUN E, RUSICKE E, MARTINEZ-SAGUER I, KREUZ W

Acquired C1-Inhibitor Deficiency - Report of 18 Cases

J. Allergy. Clin. Immunol. 2009; 123:S13

8. BECK P, WILLIS D, DAVIES G.T et al.

A familly study of hereditary angioneurotic edema

Q. J. Med. 1973; 166:317-339

9. BELTRAMI I, ZINGALE LC, CARUGO S, CICARDI M

Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it.

Expert Opin Drug Saf.2006; 5:643-9

10. BERNSTEIN J.A, LEVY R, WASSERMAN R.L et al.

Treatment of Acute Abdominal and Facial Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) with Human C1 Esterase Inhibitor (C1-INH): Results of a Global, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Phase II/III Study (I.M.P.C.T.1)

J. Allergy. Clin. Immunol. 2008; 121:795

11. BLANCH A, ROCHE O, URRUTIS I et al.

First case of homozygous C1 inhibitor deficiency

J. Allergy. Clin. Immunol. 2006; 118:1330-1335

12. BLOHME G, YSANDER L, KORSAN-BENGTSEN K, et al.

Hereditary angioneurotic edema in three families

ActaMed. Scand. 1972; 191:209-219

13. BIBI-TRIKI T, ECLACHE V, FRILAY Y et al.

Déficit acquis en C1 inhibiteur associé à un syndrome lymphoprolifératif : quatre observations

Rev. Med. Int. 2004; 25:667-672

14. BINKLEY K.E, DAVIS A.

Estrogen-dependent inherited angioedema.

Transfus Apheresis. Sci. 2003; 29:215–9.

15. BINKLEY K.E, DAVIS A.

Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema.

J. Allergy. Clin. Immunol. 2000; 106:546-550.

16. BOUILLET L.

Les angioédèmes bradykiniques (AO) : définition clinique.

Fiche de travail CHU Grenoble. 2010 ; 3:1.

17. BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I.

L'angioédème héréditaire en question

Phase 5 2010 ; 40p ; ISBN: 978-2-35546-090-6

18. BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I, PONARD D et al.

L'icatibant (antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine) est efficace dans le traitement des angioédèmes de type III

Rev. Med. Int. 2009; 30:461

19. BOUILLET L, BOCCON-GIBOD I, MASSOT C.

Les angioédèmes bradykiniques héréditaires ou acquis.

La Revue de Médecine Interne (en ligne).

Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com.bases-doc.nancy-universite.fr> Consulté le

19 /09/11

20. BOUILLET L, DROUET C, PONARD D, MASSOT C.

Intérêt diagnostic et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioédèmes non histaminiques.

Rev. Med. Interne. 2004; 12:924-6

21. BOUILLET L, PONARD D, ROUSSET H, CICHON S, DROUET C.

A case of hereditary angioedema type III presented with C1-Inhibitor cleavage and a missense mutation in F12 gene.

Dermatol. 2007;156:1063-5

22. BOUILLET-CLAVEYROLAS L, PONARD D, DROUET C, MASSOT C.

Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema: about 18 patients

Am. J. Med. 2003; 115: 420-1

23. BOUILLET L, MANNIC T, ARBOLEAS M et al.

Hereditary angioedema: Key role for kallikrein and bradykinin in vascular endothelial-cadherin cleavage and edema formation

J. Allergy. Clin. Immunol. 2011; 128:232-234

24. BORK K, BARNSTEDT S.E.

Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 Inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema

Arch. Intern. Med. 2001; 161: 714-8

25. BORK K, BARNSTEDT S.E.

Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema.

J Am Dent Assoc 2003;134:1088-1094.

26. BORK K, BARNSTEDT SE, KOCH P, TRAUPE H.

Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women

Lancet 2000; 356:213-7

27. BORK K, DEWALD G.

Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor

BiochemBiophys Res Comm 2006; 343:1286–9

28. BORK K, GUL D, DEWALD G.

Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men
Dermatol. 2006; 154:542–5

29. BORK K, HARDT J, STAUBACH-RENZ P, WITZKE G.

Risk of laryngeal edema and facial swelling after tooth extractions in patients with hereditary angioedème without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate
Oral medicine. 2011;112:58-64

30. BORK K, MENG G, STAUBACH P.

Treatment with pasteurized C1 Inhibitor concentrate in skin swelling attacks of patients with hereditary angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2006; 117:S179

31. BORK K, STAUBACH P, WITZKE G.

Prophylaxis with C1 Inhibitor Concentrate before Tooth Extractions in Patients with Hereditary Angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2011; 127:AB265

32. BORK K, ZINGALE L, FARKAS H et al.

Side effects of long-term treatment with Danazol and Stanozolol in hereditary angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2007; 119:S275

33. BOWEN T, CICARDI M, FARKAS H, BORK K et al.

Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema

J.Allergy.Clin.Immunol 2004; 114:629-637

34. BOWIE K.J, SCARUPA M.D, LI H.H.

Unnecessary abdominal surgeries secondary to undiagnosed hereditary angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2007; 119:S276

35. BYRD J.B, TOUZIN K, SILE S, GAINER J.V, YU C, NADEAU J et al.

Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema

Hypertension. 2008;51:141–7

36. CABALLERO T, BOUILLET L, BORK K et al.

European Consensus for Gynecological and Obstetric Management of Women with Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency (HAE): PREHAEAT
J. Allergy. Clin. Immunol. 2007; 119:S12

37. CARASSOU P, CINQUETTI G, MASSOURE M.P et al.

Une association d'œdème angioneurotique : à propos d'un cas
Rev. Med. Intern. 2010; 31:98-99

38. CHARACHE P, DONALDSON V, PENSKY et al.

Genetic abnormalities in hereditary angioneurotic edema
J. Clin. Invest. 1964

39. CHAUVIN T, GOICHOT B, BUI E et al.

Evaluation de la prise en charge bucco-dentaire des patients atteints d'angioedème bradykinine
A propos d'une enquête chez 72 patients.
Med. Bucc. Chir. Bucc. 2010;16:67-77

40. CICARDI M, BANERJI A, BRACHO F et al.

Icatibant: a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema.
N. Engl. J. Med. 2010; 363:532-541.

41. CICARDI M, BERGAMASCHINI L, MARASINI B et al.

Hereditary angioneurotic edema: an appraisal of 104 cases
Am. J. Med. Sci. 1982; 284:2-9

42. CICARDI M, LEVY R.J, MC NEIL D.L, LI H.H, SHEFFER A.L et al.

Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema
N. Engl. J. Med. 2010; 363:523-531

43. CICARDI M, PAPPALARDO E, DUPONCHEL C, CARUGATI A et al.

Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with
angioedema
J. Allergy. Clin. Immunol. 2000; 106:1147-1154

44. CICARDI M, ZINGALE L, PAPPALARDO E, FOLCIONI A, AGOSTONI A.

Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies
Medicine. 2003; 82:274-81

45. CICHON S, MARTIN L, HENNIES H.C, MULLER F, VANDRIESSCHE K, KARPUSHOVA A et al.
Identification of a missense mutation in coagulation factor XII (Hageman factor) gene in families with hereditary angioedema type III
Am. J. Hum. Genet 2006; 79:1098–104

46. COMPTE RENDU DE L'AMSAO .
Deuxième conférence sur l'angioédème de Budapest (avril 2001) (en ligne)
Disponible sur : <http://amsao.free.fr/articles.html> (consulté le 4/05/11)

47. COMPTE RENDU DE L'AMSAO.
Troisième conférence sur l'angioédème de Budapest (mai 2003)
Disponible sur : <http://amsao.free.fr/articles.html> (consulté le 6/05/11)

48. COMPTE RENDU DE L'AMSAO.
Quatrième conférence sur l'angioédème de Budapest (mai 2005) (en ligne)
Disponible sur : <http://amsao.free.fr/articles.html>(consulté le 7/05/11)

49. COMPTE RENDU DE L'AMSAO.
Cinquième conférence sur l'angioédème de Budapest (juin 2007) (en ligne)
Disponible sur : <http://amsao.free.fr/articles.html>(consulté le 4/05/11)

50. COMPTE RENDU DE L'AMSAO.
Sixième conférence sur l'angioédème de Budapest (mai 2009) (en ligne)
Disponible sur : <http://amsao.free.fr/articles.html>(consulté le 7/05/11)

51. CRAIG T.J, LEVYR.J, WASSERMAN R.L.
Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks
J. Allergy. Clin.Immunol. 2009; 124:801-808

52. CRAIG T, PACKER F, BEWTRA A, JACOBSON K.W.
C1-INH Therapy Improves Health-Related Quality of Life Measures in Patients with Hereditary Angioedema
J. Allergy. Clin.Immunol. 2009; 123: S103

53. CSL BEHRING.
Notice d'utilisation de Berinert
Indications thérapeutiques: Berinert traite les poussées aigues d'angioédème héréditaire de type I et II chez l'adulte et l'enfant quelle que soit l'âge
Omawai R.C.S Evry. 2010 ; n° identification : 502890130

54. DAVIS A.E

The pathogenesis of hereditary angioedema.
Transfus. Apher. Sci. 2003;29:195-203

55. DONALDSON V.H, HARRISON R.A.

Complexes between C1 inhibitor, kallikrein, high molecular weight kinogen, plasma thromboplastin in antecedent and plasmin in normal human and hereditary angioneurotic edema plasma containing dysmorphic C1 inhibitor: role of cold activation
J. Blood. 1982; 60; 121-129

56. DONALDSON V.H, ROSEN F.S.

Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey
J. Pediatrics. 1966; 37:1017-1027

57. DUPONT J.L, HORY B, WENDLING D et coll.

L'œdème angioneurotique héréditaire: une maladie congénitale sous-estimée: à propos de 37 cas.
Journées nationales de la société française de dermatologie Besançon. 14,15 et 16 mai 1992

58. DUPOND J.L, MAGY N, GIL H, VUITTON D.A.

L'œdème angioneurotique héréditaire: l'expérience du centre hospitalier universitaire de Besançon
Rev. Fr. Allergol. 2001; 41:276-277

59. DU-THANH A, RAISON-PEYRON N, GUILLOT B.

Les angioédèmes à bradykinine
Annales de Dermatologie et de Vénérérologie 2011 ; 138:328-335

60. DROUET C, DESORMEAUX A, ROBILLARD J, PONARD D, BOUILLET L, MARTIN L et al.

Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase
J. Allergy Clin. Immunol. 2008

61. DROUET C, PONARD D, MONNIER N et al.

Classification et diagnostic biologique des œdèmes
Rev. Fr. Allergol. 2008; 48:441-446

62. FAIN O.

Les angioédèmes bradykiniques acquis.
La Revue de Médecine Interne. 2010; 31:S1:S32-S34.

63. FARKAS H, CSUKA D, ZOTTER Z et al.

At-Home treatment of patients with acute attacks of hereditary angioedema with the

bradykinin B2 Receptor-Antagonist Icatibant

J. Allergy. Clin. Immunol. 2011; 127:AB233

64. FARKAS H, GYENEY L, GIDOFALVY E, FUST G, VARGA L.

The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures.

J. Oral Maxillofac. Surg. 1999; 57:404–408.

65. FRANK M.M

Complement disorders and hereditary angioedema

J. Allergy. Clin. Immunol. 2010; 125:S262-S271

66. FRANK M.M

Heredity angioedema

J. Allergy. Clin. Immunol. 2008; 121:S398-S401

67. FRANK M.M

Heredity angioedema: A half century of progress

J. Allergy. Clin. Immunol. 2004; 114:626-628

68. FRANCK M.M, GELFAND J.A, ATKINSON J.P

Heredity angioedema: the clinical syndrome and its management

Ann. Intern. Med. 1976; 84:580-593

69. FRANK M.M, JIANG H

New therapies for hereditary angioedema: Disease outlook changes dramatically

J. Allergy. Clin. Immunol. 2008; 121:272-280

70. FRANK M.M, LUGAR P.L, WU E.Y

Diagnosis and Treatment of an American Cohort of Patients with Hereditary Angioedema (HAE) Type III

J. Allergy. Clin. Immunol. 2011; 127:AB102

71. FREMEAUX-BACCHI V

Angioedème héréditaire: dépistage et caractérisation des grandes délétions sur le gène du C1 inhibiteur

Rev.Fr.Allergol. 2011

72. GELEE B, MICHEL P, BOISHARDY F, HAAS R

Traitements aux urgences par C1 inhibiteur concentré d'un angioédème acquis secondaire aux IEC

Rev. Med. Int. 2007; 28:116

73. GOMPELS M.M, LOCK R.J, ABINUN M et al.

C1 inhibitor deficiency : consensus document

Clin. Exp. Immunol. 2005; 139:379–394

74. GRATTAN C, POWELL S, HUMPHREYS F

Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema

Br. J. Dermatol. 2001; 144: 708-14

75. GRIMA M

Les anxiolytiques

Facult. Med. Strasbourg. Pharmac. 2008

76. GUINNEPAIN M.T, FREMEAUX-BACCHI V, BLOUIN J, LAURENT J

Angioédème héréditaire par déficit en C1-INH : la gravité du pronostic n'est pas liée à l'anomalie du gène

Rev. Fr. Allergol. 2003; 43:373-376

77. GUTUB AM, HAEGY JM, LAPLATTE G

Une observation d'AOH

Conc. Med. 1986; 1108; 2331-2333

78. HARTMANN L

L'œdème angioneurotique héréditaire : à propos de 185 cas et 40 familles.

Bull; Acad. Nat. Med. 1983 ; 167:343-351

79. HARTMANN L, BRECY H, GRIFFE J

Les manifestations abdominales de l'œdème angioneurotique héréditaire : intérêt de l'exploration du système du complément (à propos de vingt-neuf cas)

Biomedicine. 1976 ; 24:443-449

80. HARTMANN L, BRECY H, OLLIER M.P et coll.

Une maladie moléculaire: l'œdème angioneurotique héréditaire. Etude de 16 familles

Bionedicine. 1974 ; 20 ; 294-302

81. HAS: haute autorité de santé

Exacyl (En ligne)

Disponible sur www.has-sante.fr(consulté le 17/06/11)

82. HAS: haute autorité de santé

Danatrol (En ligne)

Disponible sur www.has-sante.fr(consulté le 17/06/11)

83. HAS: haute autorité de santé

BERINERT, inhibiteur de la C1-estérase humaine (C1-INH) - Synthèse d'avis

2009 (En ligne)

Disponible sur www.has-sante.fr(consulté le 17/06/11)

84. HAS: haute autorité de santé

FIRAZYR (icatibant), antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des crises d'angioédème héréditaire 2008

(En ligne)

Disponible sur www.has-sante.fr(consulté le 17/06/11)

85. HAUPTMANN G

Le système du complément chez l'homme : III/ les déficits héréditaires

J. Med. Strasbourg. 1977; 8:529-536

86. HAUPTMANN G

Le traitement des déficits de l'inhibiteur de la C1 estérase par le danazol

Med. Hyg. Med. 1978; 36:2569-2575

87. HAUPTMANN G

Les déficits génétiques en compléments

Nouv. Press. Med. 1978; 7:3443-3447

88. HENTGES F, HILGER C, KOHNEN M, GILSON G

Angioedema and estrogen-dependent angioedema with activation of the contact system

J. Allergy. Clin. Immunol. 2009; 123:262-264

89. HORY B

De l'œdème de Quincke à l'asphyxie ou l'œdème péritonite : l'œdème angioneurotique héréditaire

Est Med. ; 1991; 177:255-258

90. HUBICHE T, BORALEVI F, JOUVENCEL P et al.

Erythème annulaire réticulé annonciateur de crise d'œdème angioneurotique héréditaire chez l'enfant

Ann. Derm. Vener. 2005; 132:249-251

91. JAEGER A, HAMMANN, HAUPTMANN G et al.

L'œdème angioneurotique héréditaire (3 observations familiales)

Nouv. Press. Med. 1976; 5:911-914

92. JOSEPH K, KAPLAN A.P, THOTANIKUNNEL B.G

Factor XII-independent cleavage of high-molecular-weight kininogen by prekallikrein and inhibition by C1 inhibitor

J. Allergy. Clin. Immunol. 2009;124:143-149

93. JORIS J, LAMY M

Préparation préopératoire et surveillance post-opératoire d'un patient atteint d'œdème angioneurotique héréditaire

Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1986; 5:312-314

94. JUHLIN L, MICHAELSSON G

Vascular reactions in hereditary angioneurotic edema

Acta.Derm.Venereol. 1969; 49:20-25

95. KANNY G, PICHLER W, MORISSET M, FRANK P, MARIE B, KOHLER C, et al.

T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests.

J. Allergy. Clin. Immunol. 2005 ; 115:179-185.

96. KAPLAN A.P

C1 inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms

J.InvestigAllergol.Clin.Immunol. 2001; 11: 211-9

97. KAPLAN A.P, JOSEPH K, SILVERBERG M

Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease

J. Allergy.Clin.Immunol. 2002;109:195-209

98. KAPLAN A.P, JOSEPH K

Kinin formation in C1 inhibitor deficiency

J. Allergy. Clin. Immunol. 2010; 125:1411-1412

99. KARLIS V, GLICKMAN R.S, STERN R, KINNEY L

Hereditary angioedema: case report and review of management

OralSurg. OralMed. OralPathol. OralRadiol. Endod. 1997;83:462-464.

100. KLINGEBIEL T, RUSICKE E, MARTINEZ-SAGUER I et al.

Short-term prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in patients with Hereditary angioedema prior to surgical procedures

J. Allergy. Clin.Immunol. 2010;125:AB164

101. KOSTIS JB, PACKER M, BLACK HR, SCHMIEDER R, HENRY D, LEVY E

Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial

Am J Hypertens 2004;17:103–11

102. KREUZ W, AYGOREN-PURSUN E, MARTINEZ-SAGUER I et al.

Adverse Effects of Danazol in the Prophylactic Treatment of Hereditary or Acquired C1-Inhibitor Deficiency

J. Allergy. Clin.Immunol. 2007; 119:S43

103. KREUZ W, MARTINEZ-SAGUER I, RUSICKE E et al.

Impact of the Frankfurt HAE therapy protocol on health-related quality of life (HRQoL) in 50 patients with hereditary angioedema (HAE)

J. Allergy. Clin.Immunol. 2009; 123:S116

104. LAFEUILLADE A, AYAVOUT T, AUBERT L et al.

Quel est votre diagnostic?

Conc. Med. 1988

105. LAGRUE G, LAURENT J

Œdème angioneurotique héréditaire

J. Allergie (3eme édition) 1992

106. LAGRUE G, LAURENT J, INTRATOR Let al.

Traitemennt prophylactique prolongé de l'œdème angioneurotique héréditaire par les stéroïdes androgènes anabolisants

Presse Med. 1986 ; 15:143-147

107. LAMBERT H, HENNEQUIN G, STRATZEK J et coll.

Œdème angioneurotique héréditaire : deux nouvelles observations familiales

Annales médicales de Nancy et de l'est ; 1983

108. LAUNEY D

Innovation thérapeutique pour le traitement de l'angioedème héréditaire : Firazyr (icatibant)-58ème congrès national de médecine interne.

Rev. Med. Interne. 2009; 30:384-386

109. LAURENT J, GUINNEPAIN M.T.

Les angio-oedèmes par déficit en C1 inhibiteur

Revue Française d'Allergologie. 1997 ; 37:585-594

110. LAURENT J, LAGRUE G

Stratégie thérapeutique : un œdème angioneurotique héréditaire

Gazette Médicale. 1987; 94:12-13

111. LEE C

Hereditary Angioedema: Safety of Long-Term Androgen Therapy

J. Allergy. Clin.Immunol. 2006; 117:S114

112. LODI G et coll.

Dental experience and self-perceived dental care needs of patients with angioedema

Spec. Care. Dentist. 2001; 21:27-31

113. LUMRY W.R, BUSSE P, BAKER J et al.

Pre-procedure Administration of C1 Esterase Inhibitor (Human) (Cinryze™) for the Prevention of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks after Medical, Dental, or Surgical Procedures

J. Allergy. Clin.Immunol. 2011; 127:AB234

114. LUNDH B, LAURELL A.B, WETTERQVIST H et al.

A case of hereditary angioneurotic edema successfully treated with epsilon-amino-caproic acid: studies on C1 esterase inhibitor, C1 activation, plasminogen levels and histamine metabolism

Clin. Exp. Immunol. 1968; 3:733-745

115. LUNN M

Does The Severity And Frequency Of Hereditary Angioedema Attacks Change With Age? A Patient Perspective

J. Allergy. Clin.Immunol. 2010; 125:AB168

116. MAEDA S, MIYAWAKI T, NOMURA S, YAGI T, SHIMADA M

Management of oral surgery in patients with hereditary or acquired angioedemas: review and case report

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2003; 96:540-3

117. MARTIN L, RAISON-PEYRON N, CICHON S, DROUET C

Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a novel French family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene

J. Allergy. Clin. Immunol. 2007; 120:975-7

118. MARTINEZ-SAGUER I, RUSICKE E, AYGOREN-PURSUN E et al.

Management of HAE patients during pregnancy and delivery - A prospective evaluation of 35 pregnancies and 37 newborns

J. Allergy. Clin. Immunol. 2010; 125:AB 163

119. MARTINEZ-SAGUER I, RUSICKE E, KLINGEBIEL T et al.

Clinical surveillance program of pediatric hereditary angioedema (HAE) Patients undergoing home treatment

J. Allergy. Clin. Immunol. 2009; 123:S116

120. MOULIAS R, BRECY H, OLLIER M.P et coll.

Manifestations abdominales aigues de l'œdème angioneurotique héréditaire : intérêt de l'exploration de système du complément

Nouv. Press. Med. 1977 ; 6 ; 2233-2238

121. NANCEY S, ANDRE F, ANDRE C et al.

L'œdème angioneurotique

Gastroentérologie Clinique et Biologique 2001 ; 25 : 896-904

122. OLLIER MP, HARTMANN L, BRECY H

Expression moléculaire de l'inhibiteur de la C1 estérase au cours de l'œdème angioneurotique héréditaire

Nouv. Press. Med. 1978; 2933-2938

123. OSLER W

Hereditary angioneurotic edema

Am. J. MedSci.1888; 95:362-367

124. PREMETTA M.J, LAUDADIO C, CRAIG T

Frequency and Types of Hereditary Angioedema Prodromes as Reported by Patients

J. Allergy. Clin. Immunol. 2010; 125:AB165

125. PREMATTA M.J, KEMP J.G GIBBS J.G et al.

The value of prodromal symptoms in predicting hereditary angioedema exacerbations

J. Allergy. Clin. Immunol. 2009; 123:S104

126. *PRIOR N, CAMINOA M, GOMEZ-TRASEIRA C et al.*

Efficacy and Tolerability of Icatibant Acetate in Hereditary Angioedema due To C1 Inhibitor Deficiency (HAE): a Descriptive Study
J. Allergy. Clin. Immunol. 2011; 127:AB99

127. *QUINCKE H*

Concerning the acute localized edema of the skin
Monatsh. Prakt. Dermat. 1882; I: 129-31

128. *ROSEN F.S, DAVIS A.E*

Deficiencies of C1 inhibitor
Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005; 19: 251-61

129. *RICE S, COCHRANE T.J, MILLWATERS M, ALI N.T*

Emergency management of upper airway angio-oedema after routine dental extraction in a patient with C1 esterase deficiency.
Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2008;46:394-6.

130. *RUSICKE E, MARTINEZ-SAGUER I, AYGOREN-PURSUN E, KREUZ W*

Home Treatment in Patients with Hereditary Angiodema (HAE)
J. Allergy. Clin. Immunol. 2006; 117:S180

131. *RUSICKE E, MARTINEZ-SAGUER I, KLINGEBIEL T et al.*

Intraindividual and interindividual variations of symptoms in patients with hereditary angioedema
J. Allergy. Clin. Immunol. 2007; 119: S312

132. *SAURAT J, WOLFROMM R*

Œdème de QUINCKE familial ou OANH ?
Sem. Hop. Paris. 1971; 47:285-289

133. *SHAH T.J, KNOWLES W.O, MCGEADY S.J*

Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain and ascites
J. Allergy. Clin. Immunol. 1995; 96:259-261

134. *SHEFFER A.L, FEARON D.T, AUSTEN K.F, ROSEN F.S*

Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema.
J. Allergy. Clin. Immunol. 1977; 60:38-40

135. STOPPA-LYONNET D, TOSI M, LAURENT J et al.

Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema

N. Engl. J. Med. 1987; 317:1-6

136. TARZI M.D, HICKEY A, FORSTER T, MOHAMMADI M, LONGHURST H.J

An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angioedema

Clin. Exp. Immunol. 2007;149:513-6

137. THOMAS N.E

Urticaire

Netter précis de médecine 2011

138. THOMAS W.A

Generalized edema occurring only at the menstrual period

J.A.M.A. 1933; 101:1126-1127

139. VAN SICKELS N.J, HUNSAKER RB, VAN SICKELS J.E.

Hereditary angioedema: treatment, management, and precautions in patients presenting for dental care

Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontogy 2010; 109:168-172

140. WASSERFALLEN J.B, SPAETH P, GUILLOU L et al.

Acquired deficiency in C1-inhibitor associated with signet ring cell gastric adenocarcinoma: A probable connection of antitumor-associated antibodies, hemolytic anemia, and complement turnover

J. Allergy. Clin.Immunol. 1995; 95:124-131

141. WEILER R.J, GABRIEL B, MONGIN M

L'œdème angioneurotique héréditaire (à propos de deux observations familiales)

Marseille Med. 1973; 110:717-735

142. WEILER C.R, VAN DELLEN R.G

Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema

Mayo.Clin. Proc. 2006; 81: 958-972

143. WEN L, ATKINSON J.P, GICLAS P.C

Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency

J. Allergy. Clin.Immunol. 2004; 113:585-593

144. WILSON D.A, CASTALDO A.J, VERNON M.K et al.

Effect of Hereditary Angioedema: Health-Related Quality of Life, Depression, Productivity, and Social Consequences

J. Allergy. Clin.Immunol. 2009; 123:S142

145. ZAINOUN B, ROUSSET J, FEUVRIER Y et al.

Digestif- œdème angioneurotique par déficit en C1 inhibiteur

J. Radiol. 2009; 90:742-744

146. ZHI Y.X, ZHANG H.Y

Study on diagnosis and treatment to patients with hereditary angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2003; 111:S225

147. ZICCARDI R.J, COOPER N.R

Development of an immunochemical test to asses C1 inactivator function in human serum and its use for the diagnosis of hereditary angioedema

Clin.Immunol.Anopath. 1980; 15:465-471

148. ZINGALE L.C, BORK K, FARKAS H et al.

The European Register of Hereditary Angioedema: Experience and Preliminary Results

J. Allergy. Clin.Immunol. 2007; 119:S276

149. ZINGALE L.C, BELTRAMI L, ZANICHELLI A, MAGGIONI L, PAPPALARDO E, CICARDI et al.

Angioedema without urticaria: a large clinical survey

CAMJ 2006;175:1065-70

150. ZURAW B.L, HERSCHBACH J

Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema

J. Allergy. Clin.Immunol. 2000; 115:541-546

ETIENNE STEPHANIE - LA PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS ATTEINTS D'ANGIOËDEME HEREDITAIRE PAR DEFICIT EN C1-INHIBITEUR

Nancy 2012 : 150 pages, 150 rèf, 38 ill, 4t

Th. Chir-Dent : Nancy I : 2012

Mots-clés : Angioëdèmes héréditaire, œdème angioneurotique, Bradykinine, C1-inhibiteur, odontologie, œdème laryngé

ETIENNE STEPHANIE - LA PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS ATTEINTS D'ANGIOËDEME HEREDITAIRE PAR DEFICIT EN C1-INHIBITEUR

Nancy 2012 : 150 pages, 150 rèf, 38 ill, 4t

L'angioëdème héréditaire (AOH) est une maladie due à un déficit ou une dysfonction du C1-inhibiteur, protéine qui joue un rôle-clé dans la régulation des cascades du complément, de la coagulation, et du système de contact, ce qui aboutit, en particulier, à une libération excessive de bradykinine, formant ainsi un œdème. La mortalité liée à cette maladie est élevée en l'absence de traitement immédiat, notamment lors d'œdème des voies respiratoires supérieures (œdème laryngé).

Les soins bucco-dentaires figurent parmi les facteurs déclenchant par leur caractère traumatique et psychologique.

L'œdème peut survenir lors de soins dentaires chirurgicaux ou conservateurs.

De nos jours, les patients sont suivis principalement en cabinet dentaire libéral. La prise en charge en cabinet libéral est envisageable grâce à la disponibilité de nouvelles molécules et à l'évolution du schéma thérapeutique. Cependant cette prise en charge est pluridisciplinaire et la mise en place d'une prophylaxie est importante.

Le but de notre travail est d'informer les chirurgiens dentistes sur cette maladie et de permettre une prise en charge des patients atteints d'Angioëdème héréditaire par déficit en C1 inhibiteur adapté pour tout acte bucco-dentaire.

Jury :

Pr AMBROSINI Pascal	Professeur des universités	Président
Pr KANNY Giselle	Professeur des universités	jugé
Dr BRAVETTI Pierre	Maître de conférence des Universités	Juge
Dr BISSON Catherine	Maître de conférence des Universités	Juge
Dr JOSEPH David	Assistant hospitalier universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : ETIENNE STEPHANIE
28, chemin de la planche brûlée
01210 FERNEY-VOLTAIRE