

L'angio-œdème en pratique quotidienne

Angioedema in daily practice

B. Kennes

Service de Médecine Interne - Immunologie, C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale, U.L.B.

RESUME

Les principaux mécanismes physiopathologiques responsables de l'angio-œdème sont revus ainsi que leurs présentations cliniques selon le processus en cause. Les particularités des réactions cutanées déclenchées par les aliments et les médicaments auxquels les sujets sont sensibilisés, sont abordées. Le cas particulier des réactions à l'amoxicilline de même que les mécanismes par lesquels l'aspirine, les AINS et les IECA déclenchent des angio-œdèmes sont rappelés. La description de cas vécus en clinique agrmente le travail et met en évidence l'importance de l'anamnèse dans l'approche diagnostique de cette affection.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 241-7

ABSTRACT

The principal pathophysiologic mechanisms accounting for most cases of angioedema are reviewed as for their clinical presentations owing to the involved process.

The features of the cutaneous reactions induced by foods or drugs to which the subjects are allergic, are discussed. The particular case of the amoxicillines reactions as well as the mechanisms by whom the aspirin, the NSAIDs and the ACE inhibitors induce angioedema are reminded. The description of cases lived in clinical practice illustrates the work and demonstrates the importance of anamnesis in the diagnostic approach of this affection

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 241-7

Key words : angioedema, cutaneous foods reactions, cutaneous drugs reactions, C1 esterase inhibitor deficiency

INTRODUCTION

L'angio-œdème, souvent accompagné d'urticaire, constitue un problème fréquemment rencontré en pratique quotidienne.

Le diagnostic différentiel est en général assez facile à réaliser mais la recherche étiologique est souvent ardue. Se présentant sous une forme aiguë (durée maximale 6 semaines et début en quelques minutes à quelques jours), chronique (durée supérieure à 6 semaines), ou encore récidivante, la prise en charge du patient qui en est atteint est souvent complexe et pose souvent le problème de l'intensité des investigations à entreprendre.

La littérature et l'expérience mettent en évidence l'importance de l'anamnèse¹ et de l'expertise dans le domaine^{2,3} qui se révèle surtout bénéfique dans les formes aiguës.

Le présent travail vise à présenter des cas cliniques illustratifs de la diversité des causes et des mé-

canismes qui peuvent être mis en jeu sans avoir la prétention de constituer une revue exhaustive de la problématique des angio-œdèmes.

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'angio-œdème caractérisé par l'extravasation de liquide et son entrée dans les tissus interstitiels résulte de la libération des médiateurs inflammatoires qui facilitent la dilatation et augmentent la perméabilité des capillaires et des veinules. Dans les formes d'origine mastocytaire, il s'accompagne souvent d'une urticaire qui traduit une réaction inflammatoire dans le derme superficiel, son extension vers le derme profond et les tissus sous-cutanés provoquant l'angio-œdème.

Deux mécanismes physiopathologiques rendent compte de la plupart des cas.

Mécanismes mastocytaires

Ils mettent en jeu la libération de médiateurs vaso-actifs inflammatoires à partir de cellules

Tableau 1 : Causes majeures d'angio-œdèmes d'origine mastocytaire.

- **Dépendant des IgE :**
 - aliments
 - médicaments (antibiotiques, anesthésiques locaux, piqûres d'insectes)
 - expositions intenses à des pneumallergènes (avec réaction aérienne), exemple : pollens d'arbres
 - contacts (fruits frais, légumes, salive animale, latex)
- **Libération directe mastocytaire :**
 - opiacés
 - myorelaxants
 - produits de contraste
 - antibiotiques (vancomycine)
 - auto-anticorps anti-récepteurs IgE (urticaire auto-immun de Greaves)
 - infections par *Helicobacter Pylori*
- **Dépendant des complexes immuns :**
 - maladie sérique (médicaments, entéropathies inflammatoires, maladies auto-immunitaires)
 - réactions transfusionnelles
 - infections (virales : hépatite A, B, etc., bactériennes)
- **Interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique :**
 - aspirine
 - AINS

mastocytaires (histamine, leucotriène_{C4}, héparine, prostaglandines_{D2}). Dans 90 % des cas, l'angio-œdème est associé à du prurit et à de l'urticaire et éventuellement à des réactions de type anaphylactique ou anaphylactoïde. Les angio-œdèmes d'origine mastocytaire peuvent se développer rapidement après la prise d'aliments ou de médicaments et une bonne anamnèse permet d'identifier le facteur en cause. Dans les formes chroniques, la recherche causale est beaucoup plus complexe. Les différentes causes sont reprises dans le Tableau 1. Souvent, une origine plurifactorielle de type additionnelle est à évoquer. Les atopiques ont un risque accru de développer des réactions alimentaires, souvent par allergie croisée à des pneumallergènes mais leur risque de déclencher une réaction médicamenteuse est comparable à la population en général ; par contre, ils auront tendance à développer une réaction plus sévère vraisemblablement par le biais d'une plus grande quantité de mastocytes cutanés.

Mécanismes non-mastocytaires

Dans ces cas, l'angio-œdème est provoqué par l'augmentation de l'activité de la voie de la bradykinine et d'anomalies héréditaires ou acquises du métabolisme du système du complément qui provoquent l'accroissement de la perméabilité vasculaire. Les mastocytes ne sont pas concernés. Les réactions d'angio-œdème sont exemptes de symptômes anaphylactiques ou anaphylactoïdes (prurit, érythème, urticaire, asthme, etc.). C'est dans cette catégorie que l'on retrouve les phénomènes d'angio-œdèmes induits par l'utilisation des inhibiteurs de l'angiotensine convertant enzyme (IECA). La pathogénie de l'angio-œdème induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, retrouvée de manière égale pour tous les médicaments appartenant à cette classe, est facilement explicable (Figure 1). En effet, l'angiotensine convertant enzyme, appelée

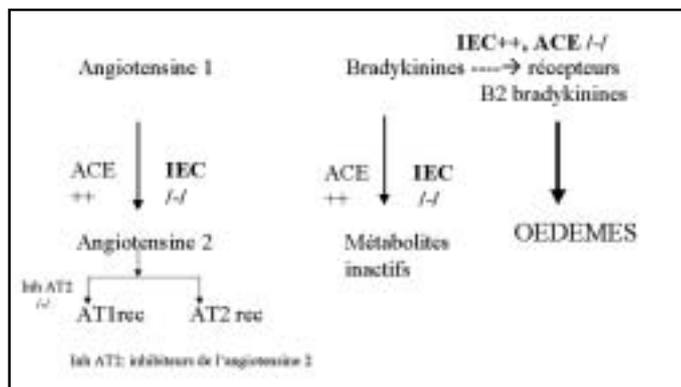


Figure 1 : Action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sur les bradykinines et l'angiotensine convertant enzyme (ACE).

kininase 2, a deux fonctions : l'une est de favoriser la production d'angiotensine 2 et l'autre d'assurer la dégradation de la bradykinine. Dès lors, ces médicaments, outre leur effet de réduction de taux d'angiotensine 2, augmentent le taux de bradykinine et produisent secondairement un angio-œdème chez les personnes prédisposées. Il s'agit d'une complication apparaissant chez 0,1 à 0,7 % des patients traités par les inhibiteurs IECA, souvent très insidieuse par sa présentation clinique sans relation avec des antécédents d'allergie ou la toux classique des IECA, le plus souvent chez des sujets âgés, et ne présentant aucun antécédent allergique. Vu la fréquence de leur utilisation, elle est la cause de 38 % des angio-œdèmes séjournant en service d'urgence dans un hôpital universitaire à Houston⁴.

Un autre groupe de patients présente un déficit en protéine C1 inhibitrice. Cette protéine dégrade la protéine du complément C1 pour freiner l'activation excessive de la chaîne du système du complément et inhibe la production de protéines du système fibrinolytique et du système d'activation de contact. En cas de carence ou de perte d'activité fonctionnelle, la production de bradykinine et de C2b est augmentée et à l'origine du développement d'angio-œdème (Figure 2). On distingue des formes héréditaires et des formes acquises, la symptomatologie étant comparable. Les présentations biologiques des différentes formes sont résumées sur le Tableau 2. Les dosages des fractions 2 et 4 du complément montrent en phase de poussée des taux bas dans l'affection héréditaire. En

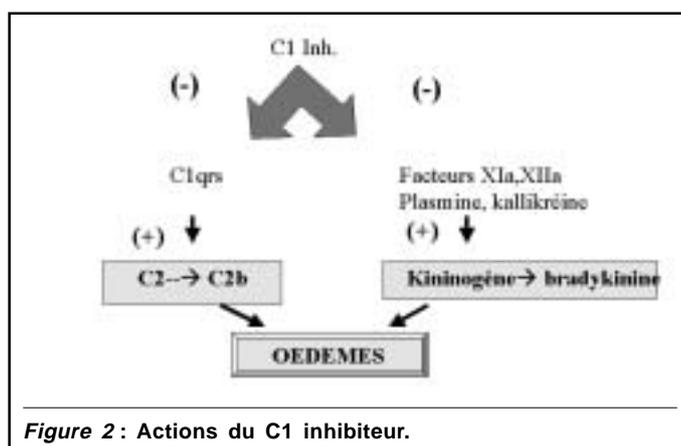


Figure 2 : Actions du C1 inhibiteur.

Tableau 2 : Présentation biologique des angio-œdèmes par déficit du C1 inhibiteur : taux et activités complémentaires.
 N : normal ; F : activité fonctionnelle ; A : taux antigénique.

Type	C1q	C4	C2	C1 inh F/A	Causes
Héréditaire	N	↓	↓	↓/↓	Type 1
	N	↓	↓	↓/ N ou ↑	Type 2
Acquis					
Concomitant ↑	↓	↓	↓	↓/↓	Lymphomes, néoplasie
Autoanticorps anti C1 inh	↓	↓	↓	↓/↓, N ou ↑	Gammopathies monoclonales

dehors de celles-ci, les taux sont en général également abaissés, mais de manière moins significative. Quarante-cinq pour cent des cas héréditaires ont un déficit fonctionnel et un taux antigénique bas. Dans les cas restants, seul un déficit fonctionnel est noté.

Les formes acquises apparaissent plus tard dans la vie et sont associées à des néoplasies (lymphomes ou autres) où à la production d'auto-anticorps dirigés contre la protéine C1 inhibitrice (gammopathies monoclonales).

ASPECT CLINIQUE

L'angio-œdème se distingue assez facilement de l'œdème simple par :

- la rapidité d'apparition de la symptomatologie ;
- la distribution asymétrique ;
- l'absence de relation avec les parties déclives ;
- le gonflement des lèvres ;
- les problèmes d'œdème laryngé et de troubles du transit ou de douleurs abdominales par œdème atteignant les intestins ;
- l'association éventuelle avec des symptômes de type anaphylactique pouvant comprendre le prurit, l'urticaire, l'érythème, l'asthme, les troubles tensionnels.

Comme nous l'avons dit plus haut, la distinction entre les formes d'origine mastocytaire et celles dues à une anomalie du complément repose sur l'absence d'urticaire ou d'érythème et d'autres symptômes anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Réactions dépendantes des mastocytes

Les allergies IgE-dépendantes d'origine alimentaire sont en général brutales (angio-œdème aigu), éventuellement précédées de symptômes buccaux (prurit, grattage dans la gorge) ou accompagnées de signes digestifs (vomissement, diarrhée). La relation avec la prise alimentaire est caractéristique. Elles peuvent être vitales (exemple : allergie aux arachides). Cependant la présentation peut être très variable et la répétition de réaction modérée lors de prise régulière de l'aliment responsable peut prendre des formes variables dans le temps. Il est cependant assez rare de trouver

ce type d'allergie dans les angio-œdèmes chroniques. L'anamnèse associée aux tests cutanés immédiats standards ou avec des aliments frais, les dosages d'IgE par le RAST ou CAP (sensibilité faible pour les aliments) apporteront souvent confirmation de l'hypothèse diagnostique de départ. Il faudra cependant toujours se méfier de la pertinence des résultats des investigations par rapport à la clinique.

Un syndrome mal connu à la frontière entre l'allergie alimentaire et l'urticaire / angio-œdème physique est le syndrome d'anaphylaxie induite par l'effort (*exercise-induced anaphylaxis*). Il démontre la complexité rencontrée dans la recherche causale des problèmes allergiques.

Il a été décrit pour la première fois en 1980 par Sheffer et Austen⁵. Classiquement dans la première demi-heure d'un exercice (marche rapide, jogging, basket-ball, tennis de table), les patients développent une réaction en quatre phases :

1. prodromes : fatigue, sensation de chaleur, érythème cutané ;
2. symptômes précoces : urticaire, angio-œdème ;
3. stridor, asthme, troubles digestifs (diarrhée, vomissements), troubles cardiovasculaires (hypotension, syncope) ;
4. symptômes tardifs : céphalées, fatigue, vertiges.

Les problèmes disparaissent en quelques heures sauf l'angio-œdème qui peut persister 48 heures. La phase tardive peut se maintenir 72 heures. Une association à une allergie alimentaire comme aux céleris, froments, pêches, raisins, crustacés, etc., a mis en évidence le rôle précipitant de la consommation des aliments auxquels le patient est allergique dans les 2 à maximum 4 heures avant l'effort. Le mécanisme en cause n'est pas complètement élucidé. Il est vraisemblable que la réaction résulte d'un accroissement de la réactivité mastocytaire par l'addition de la consommation récente d'un allergène alimentaire et de l'effort qui provoque la dégranulation des mastocytes. Le traitement préventif comporte l'absence de tout repas au moins 4 heures avant l'effort, la suppression des aliments auxquels le patient est allergique, la prise d'antihistaminiques au moins une heure avant l'effort. Le diagnostic différentiel est à faire avec une urticaire cholinergique qui se caractérise par une symptomatologie d'éruption cutanée de petite taille et les antécédents.

Les allergies médicamenteuses IgE-dépendantes sont également brutales mais en cas de primo-sensibilisation, les réactions peuvent n'apparaître qu'après 2 à 3 semaines. Par la suite, une fois la sensibilisation acquise, la prise du médicament peut provoquer une réaction brutale dans les minutes qui suivent. Une réaction retardée peut cependant apparaître après 2 à 3 jours ou même plus tardivement. Ces réactions traduisent plus fréquemment une sensibilisation à prédominance d'anticorps autres que les IgE (réactions sériques) ou même cellulaire. La symptomatologie systémique (hépatique, rénale, articulaire, pyrexie) orientera le

clinicien. La confirmation d'une allergie médicamenteuse pose souvent problème, faute de méthodes sûres en termes de sensibilité et de spécificité. Les tests cutanés immédiats peuvent être utiles dans les formes IgE-dépendantes et leur positivité a une valeur prédictive significative de risque de réaction anaphylactique en cas de nouvelle prise. Les dosages d'IgE spécifiques ont une sensibilité et une spécificité faibles.

Le cas de l'amoxicilline mérite d'être évoqué⁶.

Environ 5 à 9 % des patients traités par amoxicilline développent une éruption cutanée ; cette fréquence augmente à 70-100 % chez les sujets atteints de mononucléose infectieuse et est également très élevée dans les cas de traitement à l'allopurinol, et chez ceux atteints d'hyperuricémie ou de leucémie lymphoïde chronique. Dans ces cas, les dérivés de la pénicilline et l'amoxicilline seront en général bien tolérés dans le futur si l'affection ou le traitement associé ont disparu et le mécanisme en cause ne paraît pas lié à la présence d'anticorps IgE spécifiques.

Les patients qui développent des réactions cutanées à l'amoxicilline de manière isolée, présentent des tests cutanés immédiats négatifs aux tests avec la batterie des pénicillines et seulement 8 % des réactifs ont un test positif immédiat à l'amoxicilline ou à l'ampicilline. Par contre, les sujets qui ont des antécédents positifs d'allergie à la pénicilline associés à des tests cutanés positifs à la batterie pénicilline ou/et à l'amoxicilline seront à risque de développer une allergie lors de la prise de ces antibiotiques.

Le cas des réactions cutanées à l'aspirine et aux AINS mérite un commentaire particulier compte tenu de leur usage fréquent comme anti-inflammatoires ou anti-agrégants.

Ces réactions sont de type pharmacologique, liées aux propriétés des AINS d'inhiber la cyclo-hexogénase (Figure 3). L'acide arachidonique possède deux voies métaboliques : la voie de la lipo-oxygénase et celle de la cyclo-hexogénase. La première voie forme les leukotriènes et la deuxième des prostaglandines. En inhibant la deuxième voie, les AINS et l'aspirine dérivent le métabolisme de l'acide arachidonique vers la production de leukotriènes, puissants médiateurs impliqués dans la phase retardée des réactions allergiques et inflammatoires. Notons que les inhibiteurs spé-

cifiques de la cyclo-hexogénase2 semblent moins à risque, expliquant la description de cas intolérants aux AINS classiques et capables de supporter les anti-Cox2. Des études plus extensives devraient confirmer ou infirmer ces observations avant d'y avoir recours en pratique quotidienne.

L'action pharmacologique des AINS et de l'aspirine explique le fait que 25 à 55 % des urticaires et ou angio-œdèmes chroniques sont aggravés par ces médicaments⁷. Cliniquement, les patients aux antécédents d'urticaire peuvent souvent présenter dans les heures qui suivent la prise du médicament, de l'œdème de la face (péri-orbitaire), de la muqueuse de la sphère ORL, des extrémités, des organes génitaux. De telles réactions peuvent apparaître chez des sujets sans antécédents d'urticaire. Assez paradoxalement, le terrain de susceptibilité est variable au cours du temps. En effet, des patients réactifs aux AINS lors de la phase active d'une urticaire, peuvent redevenir tolérant, une fois guéris de leur affection cutanée chronique.

Les réactions par anomalies du système du complément

Classiquement les premiers symptômes apparaissent à la fin de l'enfance ou pendant l'adolescence dans la forme héréditaire et à l'âge adulte avancé ou même au grand âge dans les formes acquises. Ils se manifestent de manière assez similaire dans toutes les formes, y compris celles induites par les IECA. Les patients développent des œdèmes d'importance et de gravité variables allant jusqu'à mettre en péril la vie du patient⁸. On observe des œdèmes de la face, du tronc et des extrémités. L'œdème laryngé peut être fatal⁹. Un syndrome abdominal aigu dû à un œdème de la paroi abdominale est une complication potentielle à connaître. Il peut s'accompagner de douleurs abdominales et de vomissements mais est dépourvu de signes infectieux.

Les patients présentant un déficit héréditaire ont un risque accru de poussées lors de traumatismes, d'interventions chirurgicales ou dentaires, de stress émotionnels, au cours de la puberté, des menstruations et des périodes d'ovulation. Une infection par *Helicobacter pylori* favorise également les poussées¹⁰.

Soixante pour cent des angio-œdèmes induits par les IECA apparaissent dans les jours à semaines de l'instauration du traitement par IECA mais ils peuvent aussi apparaître pour la première fois après des années de traitement¹¹. Ces délais assez long d'apparition, probablement à l'occasion d'affections concomitantes aiguës sont à l'origine de l'absence du diagnostic causal. Là aussi, un événement intercurrent semble déclenchant. Le gonflement de la langue est caractéristique ainsi que l'orodynie. Ces réactions sont la résultante d'un effet de classe et tous les IECA sont donc contre-indiqués. Le risque de récurrence, après un angio-œdème résolu, si le médicament est réintroduit, est de 18,7 fois supérieur au risque attendu¹¹. Assez étonnamment des cas exceptionnels d'angio-œdème sont dé-

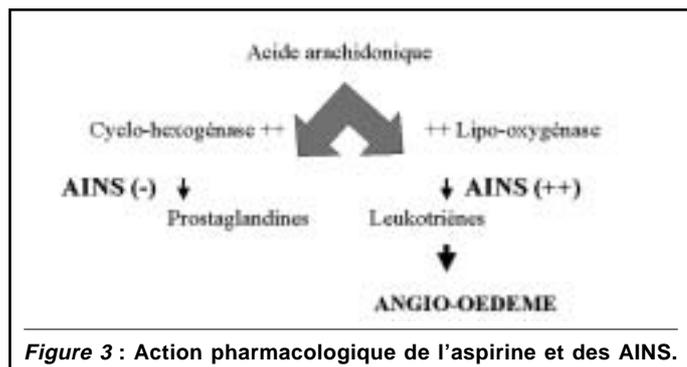


Figure 3 : Action pharmacologique de l'aspirine et des AINS.

crits pour le losartan et le valsartan, deux inhibiteurs spécifiques de l'angiotensine II^{12,13}. Seuls quelques-uns avaient présenté un même phénomène avec les IECA et le mécanisme physiopathologique reste non élucidé.

CAS CLINIQUES

Mr A.D. âgé de 16 ans consulte pour l'apparition d'angio-œdème accompagné d'urticaire depuis quelques mois. Il développe trois à quatre crises par semaine ; la symptomatologie est constatée le matin au lever ou après 16 heures.

Les antécédents révèlent un discret eczéma atopique dans la petite enfance, un épisode d'urticaire quelques années auparavant et une notion d'allergie pour les acariens domestiques sans répercussion clinique aérienne. L'anamnèse révèle une propension à consommer des gâteaux, des pralines et des kiwis le soir qui tous lui provoquent un prurit au niveau du palais, associé parfois à une gêne à la déglutition. Les antécédents familiaux allergiques sont chargés (asthme et rhinite chez le père et une sœur). L'environnement domestique est caractérisé par la présence de deux chats et d'un chien (qui vivent principalement à l'extérieur) et ne fréquentent pas les pièces d'habitation. Des mesures d'hygiène vis-à-vis des acariens sont bien suivies en raison des allergies familiales.

L'examen clinique montre quelques plaques d'urticaire et un œdème périorbitaire à droite.

Les tests allergiques immédiats standards montrent une allergie nette pour les bétulacées (aulne, bouleau, noisetier) et les acariens domestiques. Ils reviennent douteux pour le kiwi, positifs pour les cacahuète, amande et noisette. Des tests réalisés avec du kiwi frais seront nettement positifs. Le test au latex est négatif. Des tests épicutanés en *patch-test* reviennent également positifs pour le baume du Pérou.

La suppression des kiwis et des pralines ainsi que des produits à base de cacahuètes et d'amandes s'accompagnera d'une disparition des symptômes d'angio-œdème. Dans ce cas, l'absence de symptômes d'allergie pour les acariens s'explique par la faible contamination de son environnement en acariens liée au respect des mesures d'hygiène. L'allergie aux arbres est saisonnière, l'exposition est souvent de courte durée, fin de l'hiver et début du printemps, et son expression clinique variable d'année en année selon l'importance de la pollinisation. L'allergie aux kiwi, cacahuète et noisette est classiquement associée à l'allergie aux bétulacées par sensibilisation croisée. Vu les réactions de contact au niveau oral, ce jeune homme a eu de la chance de ne pas développer des réactions anaphylactiques plus sévères et une éducation alimentaire a été nécessaire de même que la mise à disposition permanente d'un kit anti-anaphylactique. Enfin l'allergie retardée au baume du Pérou peut provoquer des réactions alimentaires lors de la prise d'aliments contaminés (ce qui est le cas des pralines enrobées de baume).

Mr J.P. âgé de 47 ans, militaire de carrière, a développé un angio-œdème avec prurit, urticaire et douleurs articulaires symétriques prédominant au niveau des poignets, des genoux et des chevilles depuis plus de 3 mois et est apyrétique. L'affection a débuté insidieusement sans syndrome infectieux ni digestif. Il n'y a pas d'unité de temps, de lieu ou de circonstances dans le déclenchement des poussées.

Le patient a une activité administrative ; il vit en Allemagne et est traité pour hypertension par un bêta-bloquant depuis 1 an. Il n'a pas d'antécédents allergiques connus mais se plaint d'une rhinite discrète prédominant le matin. Depuis 6 mois, il fréquente la cantine militaire le midi. L'enquête de son environnement indique un risque élevé de contamination domestique en acariens. L'examen clinique confirme une éruption cutanée avec des gonflements des extrémités particulièrement aux poignets. L'atteinte est asymétrique, les plaques persistent en général plusieurs jours au même endroit puis se déplacent. La biologie montre un discret syndrome inflammatoire (CRP : 2 mg/L), une éosinophilie à 750 cellules/mm³, l'absence de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-nucléaires, des IgE totales à 150 UI/L. Les tests cutanés immédiats reviennent très positifs pour les acariens domestiques et pour les crustacés (crevette, crabe, homard et langouste).

Après une brève cure aux corticoïdes oraux qui l'améliore, il est invité à prendre des mesures d'hygiène pour les acariens, à supprimer les crustacés de son alimentation et reçoit un traitement continu aux anti-histaminiques. Il est également invité à consulter son médecin traitant pour remplacer son β -bloquant par une autre classe d'antihypertenseur. Revu un mois plus tard, il a récidivé après l'arrêt des corticoïdes. Afin de mieux contrôler son alimentation, la fréquentation de la cantine lui est interdite. Son état clinique s'améliore de manière spectaculaire, il devient asymptomatique en 15 jours et sa biologie inflammatoire disparaît. Une enquête révélera que le cuisinier de la cantine ajoutait souvent de la bisque de homard aux plats et utilisait les mêmes casseroles pour des plats différents en les rinçant simplement. Le diagnostic d'une réaction IgE-dépendante probablement combinée à une réaction sérique aux crustacés est retenu. L'allergie aux crustacés apparaît plus fréquemment chez les allergiques aux acariens par réaction croisée. Des quantités infimes peuvent être suffisantes pour déclencher des réactions allergiques. L'absence de lien chronologique avec la prise de repas est inhabituelle. L'exposition chronique aux acariens et sa rhinite évolutive jouait un rôle catalyseur à l'expression clinique de l'allergie alimentaire. Enfin les β -bloquants, par leurs effets pharmacologiques d'inhibition du système adrénergique pouvaient également amplifier l'expression des symptômes.

Mr D.M. âgé de 26 ans est adressé pour des phénomènes d'angio-œdème du visage et des régions palmo-plantaires, précédés de sensations de prurit généralisé au niveau du corps, de grandes plaques d'urticaire, parfois associés avec des palpitations et des sensations lypothymiques, apparaissant après quelques

kilomètres de jogging. Lorsque ces réactions se développent, il se sent oppressé et doit arrêter la course. La réaction d'angio-œdème perdure environ 48 à 72 heures en s'atténuant de manière progressive. Le patient travaille comme électromécanicien, ne se connaît pas d'allergie et aucune modification de ses habitudes de vie n'est à noter avant l'apparition des symptômes. Il est bon vivant et a l'habitude de manger dans des snacks en compagnie de son groupe sportif. Quelques mois auparavant, il avait développé une urticaire après la prise d'aspirine. Il a l'habitude de s'alimenter deux heures avant l'effort sportif et apprécie le jus de tomate V8. Avant l'apparition de ces épisodes, il pouvait courir des semi-marathons sans problème. Les réactions à l'effort ne sont pas systématiques. L'examen clinique se révélera strictement normal.

Le test de la raie dermatographique est négatif et il n'y a pas d'hyperréactivité bronchique. Les tests cutanés allergiques immédiats pour les pneumallergènes classiques révéleront une réaction nettement positive pour les pollens de graminées, alors que les tests cutanés immédiats pour les trophallergènes reviendront nettement positifs pour le céleri, l'ail et le thon.

Les IgE totales sont normales à 53 UI/L. La biologie ne mettra en évidence aucune anomalie. Le diagnostic posé sera celui d'un angio-œdème anaphylactique à l'effort, de type acquis, favorisé par la prise fréquente de thon ou de céleri avant l'activité sportive.

La suppression du repas deux heures avant l'effort physique, du thon, de l'ail et de céleri (le V8 en contenait) dans la consommation habituelle les heures qui précèdent l'effort, sera associée à la disparition des symptômes.

Mlle V.D. âgée de 15 ans est adressée en urgence pour une éruption morbilliforme avec gonflement des articulations et du visage. Elle est traitée depuis 3 jours par de l'amoxicilline et du paracétamol pour une angine. Elle est très asthénique depuis quelques jours. L'examen clinique confirme une angine rouge et des adénopathies de drainage sous-maxillaire. Dans ses antécédents, on note un eczéma atopique dans la petite enfance ayant justifié un régime par lait hypoallergénique. Depuis, elle présente une rhinite perannuelle peu invalidante pour laquelle, elle se traite par du cromoglycate en spray de manière épisodique. Elle a déjà été traitée par amoxicilline sans développer des réactions cutanées. Les antécédents familiaux nous apprennent que le papa présente un terrain allergique.

Elle est traitée par corticoïdes à dose décroissante, l'amoxicilline est remplacée par un macrolide. Une biologie de base est demandée avec sérologie pour la mononucléose infectieuse et un frottis de gorge est réalisé. Deux jours plus tard, l'angio-œdème a disparu, il persiste une légère éruption maculo-papulaire peu prurigineuse. La biologie montre une CRP à 1,5 mg/L et la sérologie pour le virus Epstein Barr revient positive pour une infection récente (IgM et G+). Les tests hépatiques sont normaux et il existe une mononucléose

à 15 % pour 4.500 GB/mm³ (675/mm³). Le frottis de gorge est négatif. L'antibiothérapie est arrêtée et les corticoïdes sont stoppés en 7 jours. Le diagnostic de mononucléose virale à EBV accompagnée d'une réaction de type non allergique à l'amoxicilline chez une patiente atopique est posé. Les tests cutanés et les dosages d'IgE spécifiques pour les dérivés de la pénicilline, l'ampicilline et l'amoxicilline reviendront négatifs. On notera que ces tests négatifs n'excluent pas une sensibilité non IgE-dépendante, soit de type immunité cellulaire (hépatite), soit de type sérique (arthrite) mais permettent de prédire un risque très faible de réactions vitales à la prise d'amoxicilline. La patiente sera invitée à ne plus consommer d'amoxicilline pendant 2 ans. Par la suite, il n'y aura pas d'arguments pour supprimer le médicament de l'arsenal thérapeutique.

Mr A.G. âgé de 45 ans consulte pour des gonflements asymétriques atteignant les coudes, genoux et mains avec réactions urticariennes et gonflement du visage. L'affection est apparue depuis quelques mois, est modérément prurigineuse et est associée à de la fièvre (maximum 37,5 °C). L'examen clinique confirme les plaintes. Il n'y a pas d'antécédents allergiques connus ni personnels, ni familiaux. L'anamnèse met en évidence une diarrhée fréquente sans amaigrissement. La biologie montre un syndrome inflammatoire (CRP 5mg/L), des tests négatifs pour le facteur rhumatoïde, les anticorps antinucléaires. Les tests hépatiques sont normaux de même que la sérologie. Les cultures de selles sont négatives. On note une séroconversion ancienne pour le *Yersinia enterocolitica*. Le patient est adressé en gastro-entérologie pour colonoscopie qui révélera une iléite terminale. Après un mois de traitement à la sulfasalazine, les problèmes cutanés auront complètement disparu. Ici encore l'anamnèse et l'existence d'un syndrome inflammatoire ont permis de s'orienter rapidement vers un diagnostic d'entéropathie inflammatoire. Cette association n'est pas exceptionnelle. Parfois, les signes cliniques d'entéropathie sont totalement absents au début de l'affection.

Mr D.M. est âgé de 20 ans. Schizophrène, il prend des neuroleptiques (olanzapine). Depuis l'adolescence, ses parents ont constaté des gonflements épisodiques du scrotum et parfois du visage. Plusieurs épisodes de stridor auto-résolutif sont notés. Récemment, suite à une trachéite avec toux, il a reçu un traitement par codéine et spray de fusafungine. L'affection a évolué vers un stridor qui a motivé plusieurs appels de médecin à domicile et l'a obligé à passer une nuit debout à la fenêtre. Des corticoïdes inhalés combinés à des B2 mimétiques longue durée ont été prescrits, mais curieusement le patient n'a pas été hospitalisé. L'affection évoluera favorablement. Le patient est adressé pour exclure une allergie à la fusafungine. Le jour de la consultation, l'examen clinique est normal. La famille apporte des photos d'œdème scrotal. Les tests cutanés allergiques pour les pneumallergènes et trophallergènes ainsi que pour la fusafungine (1 mg/mL) sont négatifs. Les IgE totales sont normales (IgE 36 UI/mL) et les dosages d'IgE spécifiques pour les fruits secs et les cacahuètes sont négatifs. Les do-

sages du complément montrent C3 (97 mg/dL, normes : 90-180), C4 (3 mg/dL, normes : 10-40) tandis que les valeurs de taux antigéniques du C1 inhibiteur estérase sont effondrées (< 3 mg/dL, normes : 16-27) de même que son activité fonctionnelle (< 20 %, normes : 80-120). Le diagnostic d'une déficience congénitale en C1 inhibiteur estérase est posé. La famille ne suit pas les recommandations de réaliser les dosages sur eux-mêmes. Il n'y a pas de gammopathie monoclonale, ni d'arguments pour un lymphome. Un traitement de fond au danazol 200 mg/j est entrepris après échographie hépatique pour vérifier la présence d'adénome éventuel et une surveillance biologique des taux de C3 et C4 entamée. Le patient et sa famille sont informés des modalités de la prise en charge d'une telle affection et de l'importance d'hospitaliser le patient en cas de récurrence de stridor.

CONCLUSION

L'angio-œdème aigu ou chronique peut résulter de mécanismes physiopathologiques très différents. Les quelques cas présentés illustrent l'importance de l'anamnèse qui permet d'orienter les examens en fonction de leur intérêt. L'interprétation correcte des tests positifs ou négatifs en allergie exige de faire la part des choses entre les observations pertinentes en matière de causalité du problème posé et celles apportant des observations complémentaires permettant de mettre en évidence des facteurs favorisant l'expression des symptômes d'allergie ou de pseudo-allergie. La bonne connaissance des effets pharmacologiques et des effets secondaires de médicaments comme les IECA et les AINS permet d'éviter des complications qui peuvent être redoutables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kupfer-Besaguet I : Apport de l'interrogatoire et de l'examen clinique dans le bilan d'une urticaire chronique. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 30 : S86-94
2. Kozel M, Bossuyt P, Mekkes J, Bos J : Laboratory tests and identified diagnosis in patients with physical and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 : 409-16
3. Henderson R, Fleischer A, Feldman S : Allergists and dermatologists have far more expertise in caring for patients with

urticaria than other specialists.
J Am Acad Dermatol 2000 ; 43 : 1084-91

4. Agah R, Bandi V, Guntupalli K : Angioedema : the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Medicine* 1997 ; 23 : 793-6
5. Sheffer A, Austen K : Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980 ; 66 : 699-703
6. Mendelson L : Adverse reactions to B-lactam antibiotics. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998 ; 18 : 745-57
7. Mathelier-Fusade P : Urticaires chroniques d'origine médicamenteuse. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 1S31-4
8. Circadi M, Agostoni A, Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1666-7
9. Bork K, Hardt J, Schitketanz KH, Ressel N : Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1222-35
10. Farkas H, Fust G, Fekete B, Varga L : Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001 ; 358 : 1695-6
11. Brown N, Snowden M, Griffin M : Recurrent Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema. *JAMA* 1997 ; 278 : 232-3
12. Van Rijnsoever E, Kwee-Zuiderwijk W, Feenstra J : Angioneurotic Edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2063-5
13. Frye M, Petigrew T : Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan. *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 : 866-8

Correspondance et tirés à part :

B. KENNES
C.H.U. de Charleroi, Site André Vésale
Service de Médecine Interne - Immunologie
Route de Gozée 706
6110 Montigny-le-Tilleul

Travail reçu le 6 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 27 mai 2004.