

MISE AU POINT

L'œdème angioneurotique

Stéphane NANCEY (1, 2), Françoise ANDRÉ (2), Céline ANDRÉ (2), Cécile VEYSERRE-BALTER (3), Sylvie CAVAGNA (2), Sylvette CLAUDEL (1), Claude ANDRÉ (1, 2), Louis DESCOS (1), Bernard FLOURIÉ (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, (2) Laboratoire d'Immunopathologie Digestive INSERM, (3) Laboratoire d'Auto-Immunité et Système du Complément, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite.

TABLE DES MATIÈRES

LE SYSTÈME DU COMPLÉMENT

- La voie classique
- Exploration biologique du complément

L'ŒDÈME ANGIONEUROTIQUE

- Classification
- Conséquences du déficit en C1 Inh
- Signes cliniques
- Facteurs déclenchants
- Diagnostique
- Diagnostiques différentiels
- Traitement prophylactique des crises
- Traitement curatif des crises

CONCLUSION

Mots-clés : Œdème angioneurotique. Système du complément. Complément. Inhibiteur de la C1 estérase.

CONTENTS

Angioneurotic edema

Stéphane NANCEY, Françoise ANDRÉ, Céline ANDRÉ, Cécile VEYSERRE-BALTER, Sylvie CAVAGNA, Sylvette CLAUDEL, Claude ANDRÉ, Louis DESCOS, Bernard FLOURIÉ

(Gastroenterol Clin Biol 2001;25:896-904)

COMPLEMENT SYSTEM

- Classical way
- Biological exploration of the complement system

ANGIONEUROTIC EDEMA

- Classification
- Consequences of C1 Inh deficiency
- Clinical manifestations
- Precipitating factors
- Diagnosis
- Differential diagnostics
- Prophylactic treatment
- Curative treatment

CONCLUSION

Key words: Angioneurotic edema. Complement system. Complement. C1 esterase inhibitor.

L'œdème angioneurotique (OAN) est une pathologie rare mais potentiellement grave. Il existe deux formes distinctes : une **forme héréditaire** transmise sur un mode autosomique dominant et une **forme acquise** souvent associée à une **prolifération lymphocytaire maligne B** [1]. Sa première description clinique par Sir William Osler [2] date de 1888, mais c'est seulement en 1963 que les progrès d'identification du système du complément ont permis à Donaldson et Evans de relier les manifestations cliniques à un **déficit en inhibiteur de la C1 estérase (C1 Inh)** qui régule l'activité du premier composant du complément [3]. Dans cette « mise au point », après un bref rappel du système du complément, nous détaillerons les manifestations cliniques, le diagnostic et le traitement de l'OAN.

Le système du complément

Le **complément participe au système immunitaire humoral**, complète la fonction des anticorps et est un moyen de défense de l'hôte contre les agents infectieux. Cette action anti-infectieuse passe par l'activation des cellules inflammatoires, la stimulation de la capacité d'opsonisation des cellules phagocytaires et par la

formation de lésions membranaires bactériennes grâce au complexe d'attaque membranaire [4]. Le complément participe également à l'élimination des complexes immuns et à la régulation des phénomènes immuno-inflammatoires [5]. Les **déficits isolés ou combinés de certains composants du complément** peuvent ainsi se manifester par des infections récidivantes ORL, bronchopulmonaires et neurologiques [6]. Le système du complément comporte un ensemble de composants, de protéines plasmatiques et de récepteurs cellulaires qui interagissent entre eux de façon régulée. Il représente environ 5 % des protéines sériques et apparaît à l'état normal sous forme inactive ou complexée à un inhibiteur spécifique. Trois voies d'activation du complément ont été individualisées : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne [5] (figure 1). L'activation des deux premières voies aboutit à la formation de C3 convertase classique tandis que la voie alterne aboutit à la production de C3 convertase alterne. Ces 3 voies se réunissent en un tronc commun permettant la formation du complexe d'attaque membranaire. Celui-ci fait intervenir les composants C5 à C9 et constitue un canal transmembranaire responsable de la lyse osmotique de la cellule cible du complément [7].

La voie classique

La voie classique fait intervenir trois composants principaux, C1, C2 et C4, qui sont contrôlés par trois protéines régulatrices : le C1 Inh, la C4-bp (C4-binding protein) et le facteur I. L'activité

Tirés à part : B. FLOURIÉ, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite.
E-mail : bernard.flourie@chu-lyon.fr

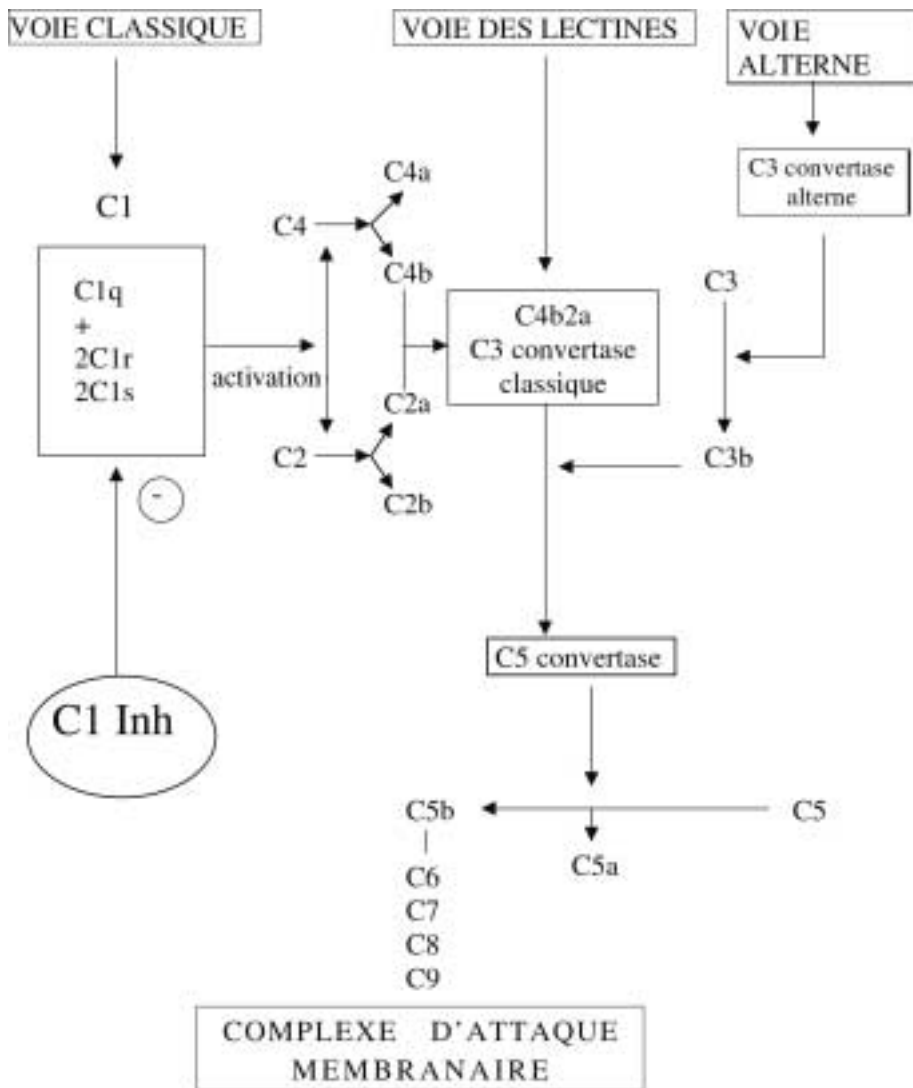


Fig. 1 – Les trois principales voies du système du complément. Place du C1 Inh dans la cascade de réactions aboutissant au complexe d'attaque membranaire.

The three main pathways of the complement system. Place of the C1 Inh in the cascade of reactions resulting in the membrane attack complex.

de ces protéines nécessite la présence de cations bivalents (calcium, magnésium). Cette voie est principalement activée par les anticorps d'isotypes IgG1, G2, G3 et IgM lorsqu'ils sont complexés aux antigènes, mais aussi par certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C-réactive, fibronectine), des acides nucléiques, des lipides, des composants de la paroi des membranes bactériennes (lipopolysaccharides), l'héparine, le facteur XII de Hageman et certaines protéines rétrovirales [8]. Le composant C1 est un complexe macromoléculaire formé de 5 protéines dont la cohésion est calcium-dépendante : une protéine de reconnaissance C1q et 4 sérines estérases (2 C1r et 2 C1s). L'interaction de C1q avec certains domaines spécifiques des immunoglobulines aboutit à des modifications conformationnelles responsables de la dissociation du complexe C1-C1 Inh et de l'auto-activation par protéolyse du C1r. Le composant C1r acquiert alors une activité sérine estérase ce qui active le C1s et entraîne la protéolyse des composants C4 et C2 en 4 fragments (C4a, C4b et C2a, C2b). Cette étape aboutit à la formation du complexe C4b2a appelé C3 convertase classique. Celui-ci possède une activité protéolytique permettant le clivage du composant C3 et la libération d'anaphylatoxine C3a et d'un gros fragment C3b susceptible de se lier au complexe C4b2a pour former la C5 convertase. Ce complexe trimoléculaire (C4b2a3b) clive le composant C5 en deux fragments distincts : l'anaphylatoxine C5a et le fragment C5b qui participent au tronc commun (C5b-C9) pour former le complexe d'attaque membranaire.

Le C1 Inh est capable d'inhiber l'activation de la voie classique : en effet, il régule l'activité des composants C1r et C1s du complexe C1 en se fixant de façon non covalente sur le C1r et le C1s inactifs ou de façon covalente sur les composants C1r et C1s activés. Le C1 Inh est une α 2-glycoprotéine monomérique d'un poids moléculaire de 105 kDa composée d'une chaîne polypeptidique de 478 acides aminés. Il appartient à la famille des protéases inhibitrices ou Serpin (serine protease inhibitor) capables d'hydrolyser les liaisons peptidiques des protéines. Le C1 Inh est synthétisé principalement par le foie mais aussi par les monocytes, les plaquettes, les fibroblastes et les cellules placentaires. Sa synthèse est induite essentiellement par l'interféron γ (IFN γ), le facteur de nécrose tumorale (TNF α), l'IFN α , l'interleukine-6 et le facteur stimulant les macrophages (M-CSF).

Exploration biologique du complément

En pratique courante, l'exploration biologique du complément peut comporter la mesure du complément total, d'un de ses composants ou d'un des fragments de clivage d'un composant (par immunodiffusion radiale, immunonéphélométrie) [9]. L'activité totale du complément ou CH50 (complexe hémolytique 50) est déterminée par la mise en contact du sérum testé avec des globules rouges de mouton sensibilisés au préalable par des anticorps hétérologues de lapin d'isotype M anti-hématies de mouton. Le CH50 représente la plus petite quantité de complé-

Tableau I. – Les causes du déficit en inhibiteur de la C1-estérase.
Causes of C1-Esterase inhibitor deficiency.

1 — Héritaires (mode autosomique dominant)
— type I : anomalie profonde de structure avec défaut de production
— type II : anomalie ponctuelle du site actif (444° acide aminé ou ses voisins)
2 — Acquises
— type I : consommation en excès au cours de certaines pathologies : lymphomes, néoplasies, infections
— type II : auto-anticorps dirigés contre le site actif

ment capable d'hémolyser 50 % des globules rouges de mouton. Les résultats sont exprimés en nombre d'unités hémolytiques 50 par mL de liquide biologique (UH50/mL) ou en pourcentage par rapport à un sérum de référence. Le dosage pondéral et fonctionnel du C1 Inh est également disponible, permettant d'évaluer la valeur quantitative et qualitative du C1 Inh et d'apprécier la capacité de contrôle de la voie classique.

L'œdème angioneurotique

Classification

L'ŒAN est une entité clinique particulière au sein des angio-œdèmes qui est caractérisée par un déficit en C1 Inh [10]. Il existe 2 formes d'ŒAN : la forme héréditaire et la forme acquise (tableau I). L'ŒAN héréditaire est la forme la plus courante. Sa transmission est autosomique dominante. On en distingue 2 types : le type I, présent dans la très grande majorité des cas en France, est lié à un déficit de production du C1 Inh ; le type II, plus rare, est caractérisé par une anomalie fonctionnelle du C1 Inh. La recherche par l'interrogatoire d'antécédents familiaux évocateurs d'ŒAN héréditaire est donc primordiale pour poser le diagnostic. Néanmoins, des cas sporadiques peuvent être observés en dehors de toute histoire familiale. Ces cas sont liés soit à l'apparition de novo d'une anomalie génétique sur le gène codant pour le C1 Inh, soit à l'expression clinique d'une forme jusque-là latente [11, 12]. Le gène codant pour le C1 Inh, cloné en 1986, est localisé sur la partie q11-q13 du chromosome 11 [12]. Différentes anomalies génétiques (mutations, délétions, insertions ou réarrangements chromosomiques) ont été individualisées [13, 14]. Ainsi, certaines anomalies conduisent à la transcription d'un ARN messager de petite taille, d'autres altèrent le transport intracellulaire ou la sécrétion du C1 Inh [13, 16]. La présence de plusieurs séquences répétitives formées d'un triplet dénommé « ALU » pourrait favoriser certaines délétions ou certaines insertions de séquences nucléotidiques dans le gène codant pour le C1 Inh [16-19]. Ces séquences favoriseraient la recombinaison de l'ADN et certains remaniements chromosomiques à l'origine soit d'une protéine mutante non fonctionnelle, soit de l'absence de la protéine. Les anomalies conduisant au déficit fonctionnel en C1 Inh ont été identifiées par mutagenèse dirigée : il s'agit soit d'une mutation conduisant à la substitution d'un acide aminé au niveau du site actif de la molécule, soit de mutations dans la région amino-terminale impliquée dans l'interaction avec la cible du C1Inh. Ainsi ces mutations aboutissent dans deux tiers des cas à un C1 Inh non fonctionnel de 105 kDa (type IIa) incapable de se lier avec les protéases cibles et dans un tiers des cas à un C1 Inh capable d'interagir avec son ligand pour former soit un complexe instable facilement hydrolysable, soit une forme tronquée de 95 kDa (type IIb) [20, 21]. La séméiologie de la maladie est souvent semblable

au sein d'une même famille avec des formes bénignes ou graves, des manifestations plutôt laryngées ou des formes abdominales. Cette constatation est importante du fait de son implication thérapeutique au sein d'une même famille.

Plus récemment individualisé, l'ŒAN acquis est rare avec seulement une cinquantaine de cas recensés dans la littérature [22]. Deux types ont été décrits : le type I est lié à une consommation excessive d'un C1 Inh normal. Ce type est associé à un syndrome lymphoprolifératif (lymphome malin non-hodgkinien ou à lymphocytes B, myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, lymphosarcome), à une néoplasie (adénocarcinome gastrique) ou à des infections [22-25]. Le type II est lié à la présence d'un auto-anticorps dirigé contre le site fonctionnel du C1 Inh [25, 26]. Cet auto-anticorps, en se complexant au C1 Inh, aboutit à une forme non fonctionnelle et tronquée (95 kDa) du C1 Inh dans le sérum. Le type II peut être associé également à un syndrome lymphoprolifératif ou à une anémie hémolytique, une myélofibrose, un lupus érythémateux disséminé, un syndrome de Sjögren, une polyarthrite rhumatoïde [27-32]. Le tableau clinique est identique à celui de l'ŒAN héréditaire. L'apparition tardive des manifestations cliniques et l'absence d'histoire familiale sont des arguments en faveur de cette forme acquise.

Un Registre National Français de l'ŒAN est ouvert depuis plus de 12 ans (Service d'Allergologie Clinique, Institut Pasteur, 209, rue Vaugirard, 75015 Paris, France). Tous les cas ne lui sont pas déclarés, ce qui rend impossible la connaissance précise de l'incidence de l'ŒAN. Les 250 malades atteints des différentes formes de ce déficit inscrits à ce jour ont reçu une carte rappelant les traitements à instaurer en cas de crises [33].

Conséquences du déficit en C1 Inh

Le déficit en C1 Inh est directement impliqué dans la survenue de l'ŒAN par la stimulation permanente et inappropriée de la voie classique du complément et notamment des composants C4 et C2 [34]. L'activation des composants C4 et C2 est à l'origine de la formation de différents produits de clivage qui ont une action sur la perméabilité vasculaire et une activité anaphylatoxique participant à la constitution de l'œdème sous-cutané. Le C1 Inh intervient également dans la fibrinolyse et le système des kinines en formant un complexe bimoléculaire avec la plasmine, certains facteurs de coagulation (XII activé, XI activé) ou la kallikréine. Le système des kinines semble aussi occuper une place importante dans la pathogénie de l'ŒAN. Les kinines sont de petits oligo-peptides, synthétisés par le foie, présents à l'état normal sous forme de précurseurs inactifs (les kininogènes) qui sont activés par les kallikréines plasmatiques ou le facteur XII [35]. Le C1 Inh régule l'activité des systèmes kallikréine-kinine et plasminogène-plasmine (figure 2). En période de crise d'ŒAN, une activation de la kallikréine plasmatique et une consommation des kininogènes ont été observées. Ces médiateurs sont capables de relaxer le muscle lisse et d'augmenter la perméabilité vasculaire ce qui entraîne une vasodilatation et une extravasation plasmatique.

Signes cliniques

L'ŒAN est caractérisé par des manifestations cliniques protéiformes. Typiquement, il se manifeste par des œdèmes localisés et récidivants de la peau et des muqueuses apparaissant le plus souvent dans l'enfance [36, 37]. Certaines atteintes, notamment laryngées, peuvent engager le pronostic vital. La répétition par crises de manifestations cutanéomuqueuses, laryngées ou digestives doit conduire à évoquer le diagnostic. Ces crises sont parfois précédées de prodromes avec apparition d'un érythème réticulé transitoire [38, 39].

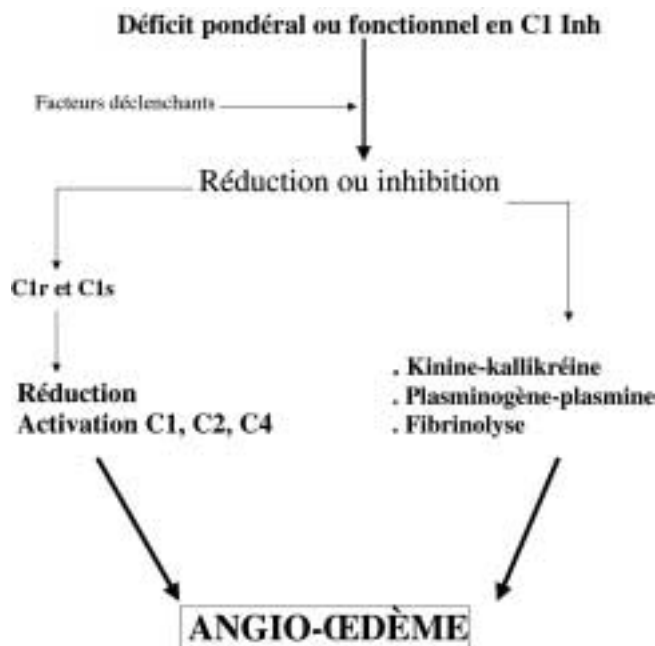


Fig. 2 – Physiopathologie de l'œdème angioneurotique héréditaire.
Pathophysiology of the hereditary angioneurotic edema.

L'OAN se manifeste par des œdèmes sous-cutanés localisés, évoluant par crises, d'intensité, de durée, de fréquence et de topographie variables à chaque épisode [40]. Ces œdèmes atteignent de façon préférentielle les extrémités et le visage (figure 3) mais peuvent toucher tous les territoires. Ils respectent habituellement les régions péri-orbitaires et péri-buccales. L'apparition de ces œdèmes est rapide, voire brutale, sous forme d'une tuméfaction œdémateuse, indolore, non prurigineuse, sans érythème ni urticaire associés. Ils persistent durant 1 à 5 jours, puis disparaissent spontanément sans laisser de trace, ni de cicatrice [41].

L'atteinte sous-muqueuse apparaît classiquement après plusieurs années d'évolution, mais peut se manifester parfois d'emblée, sans œdèmes sous-cutanés associés.

LOCALISATION LARYNGÉE

L'atteinte sous-muqueuse laryngée isolée ou associée à des œdèmes sous-cutanés de la face est fréquente et grave, engageant le pronostic vital [42]. Elle se manifeste souvent brutalement par une dysphonie avec modification du timbre de la voix, une dyspnée sifflante plutôt inspiratoire et se caractérise par un œdème sous-muqueux du carrefour pharyngo-glottique. L'arbre trachéo-bronchique est épargné. Son évolution naturelle peut aboutir à un état d'asphyxie nécessitant en urgence une intubation oro-trachéale, voire une trachéotomie en cas d'échec. La mortalité au cours de ces formes laryngées sévères est évaluée à 25 % environ.

LOCALISATION DIGESTIVE

L'OAN est une cause de crises douloureuses abdominales récidivantes dont la durée est de 2 à 5 jours. Les symptômes digestifs révèlent l'affection dans plus de 50 % des cas et sont présents au cours de l'évolution, de façon isolée ou associée à d'autres signes cliniques, chez près de 90 % des malades [43-45]. La symptomatologie digestive est liée à un œdème sous-muqueux transitoire de la paroi d'un ou de plusieurs segments du tube digestif, habituellement l'intestin grêle et le côlon. Cet œdème est souvent à l'origine d'un tableau pseudo-chirurgical avec syndrome occlusif associant des douleurs abdo-

minales intenses, des nausées, des vomissements et un arrêt des matières et des gaz [46]. 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. Ce tableau peut ainsi conduire à la réalisation d'une laparotomie. 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 distal et du côlon droit [47]. Cette séméiologie radiologique traduisant l'œdème pariétal transmural disparaît sans laisser de traces après la crise et peut aussi être mise en évidence sur un examen tomographique (figure 4). Une exsudation péritonéale est également possible au cours ou au décours immédiat de la crise d'OAN. Cette ascite détectée à l'échographie, parfois ponctionnable (exsudat pauvre en cellules) disparaît rapidement en quelques jours après la crise [48]. La présence de fièvre et d'une leucocytose est possible. Dans 20 % des cas, une diarrhée hydrique clôture l'épisode d'OAN. A côté de cette forme sévère, d'autres manifestations digestives peuvent accompagner l'OAN avec des crises douloureuses abdominales d'intensité modérée associées à de la diarrhée ou à une alternance diarrhée-constipation pouvant ressembler à un syndrome de l'intestin irritable. Des douleurs épigastriques à type de crampes associées à des nausées, et des vomissements évoluant par accès ont aussi été décrites [49]. Cette symptomatologie digestive non spécifique associée à la rareté de l'affection explique les difficultés du diagnostic de l'OAN en l'absence d'antécédents familiaux. L'évolution par crises de symptômes digestifs plus ou moins associés à d'autres manifestations extra-digestives doit faire évoquer le diagnostic et proposer une exploration biologique du complément [36].



Fig. 3 – Œdème facial typique survenant au décours d'une crise d'OAN (collection Drs MT Guinnepain et J Laurent).
Typical facial edema during a crisis of angioneurotic edema (collection of Drs MT Guinnepain et J Laurent).



Fig. 4 – Examen tomodensitométrie abdominal au cours d'une crise d'OAN montrant un œdème pariétal de l'intestin grêle avec rétrécissement de la lumière intestinale (flèche).

Computerized tomographic abdominal scan in angioneurotic edema crisis showing small bowel wall edema with narrowing of the lumen (arrows).

LOCALISATION BILIAIRE

Une atteinte œdémateuse des voies biliaires a été décrite ; elle se manifeste par un subictère et une cholestase biologique [1].

LOCALISATION CÉRÉBRALE

Des manifestations neurologiques avec céphalées, aphasie transitoire ou vertiges ont été décrites au décours des crises d'OAN [1].

LOCALISATIONS GÉNITO-URINAIRES

En période critique, des kystes ovariens ont été visualisés en échographie ; ils pourraient participer aux douleurs abdominales [49, 50]. De façon plus exceptionnelle, l'œdème sous-muqueux peut atteindre le tractus urinaire et notamment la paroi vésicale. Il est responsable d'épisodes récidivants de rétention aiguë d'urines, spontanément et rapidement résolutifs [1, 49].

Facteurs déclenchants

Différents facteurs déclenchant les crises d'OAN ont été individualisés ; ils seraient présents dans la moitié des cas environ [51].

LES TRAUMATISMES PHYSIQUES

Tous types de traumatismes même d'intensité modérée peuvent être à l'origine du déclenchement d'une crise d'OAN. Une intervention chirurgicale (chirurgie dentaire comprise), une stimulation oro-pharyngée (intubation oro-trachéale), un examen invasif (fibroscopie digestive ou bronchique) et même une contention plâtrée peuvent déclencher une crise d'OAN [1, 40]. Les traumatismes induisent l'activation de certains facteurs de la coagulation notamment le XII : il se complexe avec le C1 Inh réduisant la quantité de C1 Inh disponible et favorisant ainsi la survenue de crises d'OAN.

LES MÉDICAMENTS

Certains médicaments comme les œstrogènes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, favorisent les crises d'OAN [51]. Les

inhibiteurs de l'enzyme de conversion inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est un analogue de la kininase II ; ils réduisent ainsi la dégradation de la bradykinine et favorisent les crises d'OAN. Certains contraceptifs oraux à base d'anti-androgène (acétate de ciproterone : Diane 35®) entraînent, pour une raison inconnue, une diminution pondérale et/ou fonctionnelle du C1 Inh, ce qui favorise l'apparition des crises d'OAN [52].

LA GROSSESSE

L'histoire naturelle de l'OAN durant la grossesse est imprévisible. L'imprégnation hormonale, le traumatisme de l'accouchement apparaissent comme des facteurs susceptibles de déclencher les crises [53, 54]. Par contre, chez les nouveau-nés ayant un déficit profond en C1 Inh, aucun cas d'œdème n'a été publié, quel que soit le profil complémentaire de la mère.

LES ÉMOTIONS, L'ANXIÉTÉ

Leur responsabilité dans le déclenchement des crises d'OAN est classique, mais difficile à prouver [1, 40]. La crise d'OAN est souvent génératrice d'anxiété. Plus qu'un facteur déclenchant, l'anxiété apparaît secondaire à la crise. Aucun profil psychologique particulier n'a pu être mis en évidence chez les sujets souffrant d'OAN.

Diagnostic

Le diagnostic positif de l'OAN héréditaire repose sur l'association d'arguments cliniques évocateurs survenant le plus souvent sur un terrain familial prédisposant et d'une preuve biologique. Le caractère rare de l'affection et l'existence de formes atypiques, sporadiques ou à révélation tardive, expliquent le retard souvent long (médiane : 4 ans) du diagnostic. L'OAN est lié le plus souvent à un **déficit quantitatif en C1 Inh (type I)**, dont le dosage pondéral objective un taux effondré [34] ; un **taux normal, voire élevé, n'élimine pas pour autant le diagnostic, du fait de l'existence plus rare d'anomalies qualitatives du C1 Inh (type II)**. Le dosage fonctionnel du C1 Inh permet alors de poser le diagnostic [55]. Certaines anomalies du profil biologique complémentaire sont trouvées aussi bien en période de crises d'OAN qu'à distance (tableau II). **En période critique, le taux pondéral du C1 Inh est abaissé de plus de 30 % par rapport à sa valeur normale.** Si le taux de C1 Inh est normal, voire augmenté par défaut de son catabolisme [56], son dosage fonctionnel est nécessaire et l'activité C1 Inh pourra être trouvée anormalement basse (type II). Le CH50 est abaissé et le composant C4 est effondré par hyperconsommation. Le composant C2, qui est abaissé, ne sera dosé qu'en cas de doute sur les résultats des dosages précédents. Les taux de C1q et C3 sont normaux. En période intercritique, les anomalies du système du complément persistent mais peuvent être moins marquées avec parfois une normalisation des taux de CH50 et C2. Le dosage ou l'activité du C1 Inh restent abaissés, signant le diagnostic [36].

D'autres anomalies de l'immunité humorale et cellulaire peuvent être trouvées au cours des crises d'OAN [57] : une augmentation du nombre des lymphocytes circulants, une augmentation des lymphocytes T auxiliaires (T_{CD4} , T_{CD3}) et du rapport T_{CD3}/T_{CD2} , une activation polyclonale des lymphocytes B et la présence de complexes immuns circulants.

Le diagnostic de la forme acquise d'OAN est évoqué par sa survenue au cours de certaines affections particulières et est confirmé par le dosage fonctionnel du C1 Inh qui est abaissé. La recherche dans le sérum d'auto-anticorps dirigés contre le site fonctionnel du C1 Inh dans la forme II d'OAN acquis est positive.

Diagnostics différentiels

Les formes atypiques ou pauci-symptomatiques d'OAN peuvent faire discuter différents diagnostics.

Tableau II. – Profil complémentaire typique chez un malade ayant un œdème angio-neurotique.*Typical complement profile in a patient with angioneurotic edema.*

Paramètre	Modifications en cas d'OAN	Valeur normale
CH50	Abaissé lors des crises, normal ou bas en dehors	42-61 UH50/mL
C2	Bas (< 50 %) lors des crises, normal ou bas en dehors	70-115 %
C3	Normal ou très légèrement abaissé	0,53-1,15 g/L
C4	Indosable ou très bas, même en l'absence de crises	0,14-0,42 g/L
C1 Inh	Anormal, même en l'absence de crises	
— Dosage immuno-chimique de C1 Inh (1 ^{re} intention)	Très bas dans le type I héréditaire et acquis Bas, normal ou élevé dans le type II héréditaire Très bas ou légèrement abaissé dans le type II acquis	0,13-0,29 g/L
— Dosage fonctionnel de C1 Inh ^a	Effondré	80-120 %
Auto-anticorps anti-C1 Inh (laboratoires spécialisés) : IgG, IgM, IgA spécifique	Présents dans le type II acquis	

OAN : œdème angio-neurotique. ^a A demander seulement s'il persiste un doute sur le diagnostic après dosages immuno-chimiques habituels.

Le déficit congénital en C4 est rare et est associé très souvent à des maladies auto-immunes ; le taux de C1 Inh circulant est normal mais le C4 est abaissé.

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.

Le déficit en α 1-antitrypsine peut se révéler par une urticaire chronique associée à des œdèmes de Quincke et parfois des manifestations de vascularite.

Certaines manifestations cutanéomuqueuses ou digestives de l'allergie peuvent ressembler à l'OAN. Ces manifestations surviennent chez un sujet préalablement sensibilisé et font suite à l'exposition à des allergènes aéroportés, alimentaires, de contact ou médicamenteux.

Enfin, des crises douloureuses abdominales paroxystiques et récidivantes peuvent faire évoquer d'autres diagnostics, notamment une porphyrie aiguë ou un saturnisme. 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). La « colique au plomb » se manifeste par une douleur abdominale paroxystique accompagnée d'une intolérance alimentaire et de diarrhée : elle est rattachée à une intoxication chronique au plomb par le dosage de la plombémie, de la plomburie et de l'acide delta amino-lévulinique [58].

Traitement prophylactique des crises

LES STÉROÏDES ANDROGÈNES ANABOLISANTS

La mise en évidence par Spaulding [59] de l'efficacité des stéroïdes à activité androgénique dans la prévention à court terme des crises d'OAN a précédé la caractérisation même de l'affection. Cependant, bien que la méthyltestérone prévienne les crises d'OAN, ce médicament ne pouvait pas être utilisé au long cours en raison de ses effets indésirables. Dès 1976, une étude contrôlée, randomisée en double aveugle a montré l'efficacité

d'un autre stéroïde androgène, le danazol (Danatrol®) à la dose de 600 mg/jour [60]. Ce médicament permet la disparition complète des manifestations cliniques dans plus de 60 % des cas et une augmentation des taux sériques de C1 Inh et de C4. Le danazol stimule la synthèse hépatique de C1 Inh. Une adaptation posologique progressive est nécessaire pour déterminer la dose minimale efficace permettant la suppression des crises. Il est inutile de vouloir corriger le déficit biologique en C1 Inh. En effet, il existe une dissociation clinico-biologique entre la disparition des crises d'OAN et le taux de C1 Inh qui demeure bas. En pratique, on débutera le traitement à des posologies faibles (50 mg/jour) qui pourront être progressivement augmentées en fonction des données cliniques afin d'optimiser le rapport efficacité/tolérance. La disparition des crises associée à une normalisation du déficit en composant C2 sont les meilleurs marqueurs de l'efficacité thérapeutique. Au long cours et aux doses élevées, ce traitement peut s'accompagner d'effets indésirables dont les plus fréquents sont la prise de poids et les dysménorrhées (tableau III) [61]. Ce traitement androgénique pourrait aussi favoriser la survenue de tumeurs hépatiques [62]. Ce traitement est en pratique bien toléré lorsque la dose quotidienne ne dépasse pas 100 mg/jour [61, 63]. Il est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, en cas d'antécédents thrombotiques artériels ou veineux, d'hépatopathies ou de cancer de la prostate.

Tableau III. – Effets secondaires observés lors du traitement au long cours par danazol à la dose de 300 mg/jour (n = 69). D'après (61).

Side effects of long-term treatment with danazol 300 mg/day (n = 69). From (61).

Augmentation du poids	38 %
Hirsutisme	8 %
Voix grave	10 %
Acné	8 %
Aménorrhée	16 %
Ménométrorragie	34 %
Troubles de la libido	14 %
Myalgies	28 %
Céphalées	22 %
Hématurie microscopique	13 %
Élévation SGOT SGPT	14 %

Tableau IV. – Traitement de l’OAN.*Treatment of angioneurotic edema.*

Traitement préventif	Traitement curatif
Danazol	Concentrés de C1 Inh
ou	ou
Acide tranexamique Progestatifs	Plasma frais congelé Corticoïdes Aprotinine Anti-fibrinolytiques

LES ANTI-FIBRINOLYTIQUES

Ils augmentent le taux de C1 Inh en réduisant sa consommation lors de la fibrinolyse. Ils sont efficaces aux fortes doses avec une tolérance médiocre au long cours. L’acide tranexamique (Exacyl®) à la dose de 1 à 4 g/jour per os est un inhibiteur de la plasmine, empêchant ainsi l’activation du C1 [64]. Des thromboses veineuses, des nécroses musculaires et une hypertension artérielle ont été observées sous traitement. Il est contre-indiqué en cas de maladie thrombo-embolique et d’insuffisance rénale.

LES PROGESTATIFS

La norgestriénone est utilisée à visée contraceptive et peut avoir un effet favorable à la dose de 0,35 mg/jour [65].

INDICATIONS

L’indication d’un traitement au long cours est appréciée en fonction de la gravité des crises, de la fréquence des récurrences, de l’âge et du sexe du patient (tableau IV). L’utilisation de stéroïdes androgéniques chez l’enfant s’accompagne d’effets hormonaux importants ; elle est réservée aux formes à localisation laryngée récidivantes, engageant le pronostic vital. Avant une intervention chirurgicale programmée, même minime (extraction dentaire, ablation des végétations), un traitement préventif doit être débuté systématiquement la semaine précédant l’intervention : 3 comprimés par jour de Danatrol®, à poursuivre les 3 jours suivant l’intervention. La tolérance de ce traitement à court terme est bonne.

Dans la forme acquise, le traitement prophylactique de l’OAN repose à la fois sur la prise en charge thérapeutique de la maladie sous-jacente ou sur l’arrêt du traitement inducteur (œstroprogestatifs, inhibiteur de l’enzyme de conversion) et sur l’utilisation du Danatrol® (type I) ou de l’Exacyl®, voire d’immunosuppresseurs ou de plasmaphères (type II) [33, 66]. Les résultats de ces traitements ne sont cependant pas aussi bons que dans la forme héréditaire.

Traitement curatif des crises

Le pronostic est lié à l’atteinte des voies aériennes supérieures qui peut être responsable d’une détresse respiratoire aiguë par œdème laryngé nécessitant une intubation oro-trachéale, voire une trachéotomie en urgence dans 10 % des atteintes laryngées [1, 33, 42].

LES CONCENTRÉS DE C1 INH (ESTÉRASINE®)

Ils sont administrés par voie intraveineuse en cas de crises d’OAN (3 ampoules de 10 mL contenant chacune 500 unités) dans une perfusion de soluté glucosé ou en intraveineux direct. La quantité injectée correspond à celle contenue normalement dans 1 500 mL de plasma (soit 1 500 unités). Le taux du C1 Inh s’élève dès la troisième minute après l’injection ; l’augmentation du C2 survient quelques heures après, tandis que l’élévation du C4 est

plus tardive [33, 67]. Ce produit de substitution coûteux d’origine humaine a bouleversé l’évolution naturelle des crises sévères d’OAN. Ce concentré fait l’objet d’un traitement thermique afin de réduire le risque infectieux [68, 69] ; néanmoins, comme tous les produits dérivés du sang, l’origine humaine et les risques potentiels inhérents doivent être signalés au patient.

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les **anti-fibrinolytiques** ont une efficacité démontrée mais inconstante. Leur utilisation peut s’accompagner de complications notamment thrombo-emboliques fréquentes surtout pour les formes injectables [70].

Les **glucocorticoïdes** sont actifs à fortes posologies (500 à 1 000 mg de méthylprednisolone intraveineux) [33].

L’aprotinine (Trasylol®) est un agent anti-kallikréine. Administrée à la dose de 100 000 unités/heure en perfusion continue, son efficacité a été démontrée dans quelques cas [33].

Le **plasma frais congelé** est une alternative thérapeutique apportant de façon exogène le concentré de C1 Inh déficitaire.

INDICATIONS

Les crises sévères de localisation glottique ou digestive doivent faire l’objet d’un traitement parentéral par Estérasine® associé parfois à l’Exacyl® ou au Trasylol® et d’une surveillance rigoureuse en milieu hospitalier (tableau IV).

Conclusion

L’OAN est une affection rare qui doit être connue et évoquée en raison de sa gravité potentielle et des thérapeutiques efficaces disponibles. Une histoire familiale associée à des manifestations récidivantes œdémateuses ou digestives doivent conduire à demander le dosage sérique du C1 Inh.

RÉFÉRENCES

- Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency : biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* (Baltimore) 1992;71:206-15.
- Osler W. Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci* 1888;95:362-7.
- Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema : absence of serum inhibitor of C1 esterase. *Am J Med* 1963;35:37-44.
- Morgan BP. Clinical complementology : recent progress and future trends. *Eur J Clin Invest* 1994;24:219-28.
- Franck M. Complement system. In : Franck M, Austen F, Claman H, Unanue E, eds. *Samter’s immunologic diseases*. Boston : Boston edition, 1995:332-52.
- Walport M. Complement deficiency and disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:269-73.
- Peltier AP. Complément et allergie. Paris : INSERM Edition, 1987.
- Sim RB, Reid KB. C1 : molecular interactions with activating systems. *Immunol Today* 1991;12:307-11.
- Fremeaux-Bacchi V, Blouin J, Weiss L. L’exploration du système du complément en pratique clinique. *Arch Pediatr* 1994;1:71-7.
- Laurent J, Guinépain MT. Les angio-œdèmes par déficits en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol* 1997;37:585-94.

11. Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meo T. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1987;317:1-6.
12. Davis AE 3rd, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, et al. Human inhibitor of the first component of complement, C1 : characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3161-5.
13. Campbell RD, Law SK, Reid KB, Sim RB. Structure, organization and regulation of the complement genes. *Annu Rev Immunol* 1988;6:161-95.
14. Stoppa-Lyonnet D, Duponchel D, Meo T, Laurent J, Carter PE, Arala-Chaves M, et al. Recombinational biases in the rearranged C1-inhibitor genes of hereditary angioedema patients. *Am J Hum Genet* 1991;49:1055-62.
15. Ariga T, Igarashi T, Ramesh N, Parad R, Cicardi M, Davis AE 3rd. Type I C1 inhibitor deficiency with a small messenger RNA resulting from deletion of one exon. *J Clin Invest* 1989;83:1888-93.
16. Verpy E, Couture-Tosi E, Eldering E, Lopez-Tracasa M, Spath P, Meo T, et al. Crucial residues in the carboxy-terminal and of C1 inhibitor revealed by pathogenic mutants impaired in secretion or function. *J Clin Invest* 1995;95:350-9.
17. Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fothergill JE. Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an usually high density of Alu elements. *Eur J Biochem* 1991;197:301-8.
18. Stoppa-Lyonnet D, Carter PE, Meo T, Tosi M. Clusters of intragenic Alu repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1551-5.
19. Bissler JJ, Cicardi M, Donaldson VH, Gatenby PA, Rosen FS, Sheffer AL, et al. A cluster of mutations within a short triplet repeat in the C1 inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9622-5.
20. Davis AE 3rd, Aulak K, Parad RB, Stecklein HP, Eldering E, Hack CE, et al. C1 inhibitor hinge region mutations produce dysfunction by different mechanisms. *Nat Genet* 1992;1:354-8.
21. Tosi M, Stoppa-Lyonnet D, Carter P, Meo T. Molecular defects of the C1-inhibitor gene in hereditary angioedema. *Behring Inst Mitt* 1989;84:173-9.
22. Wasserfallen JB, Spaeth P, Guillou L, Pecoud AR. 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;95:124-31.
23. Oberling F, Hauptmann G, Lang JM, Bergerat JP, Mayer G, Batzenschlager A, et al. Déficits acquis de l'inhibiteur de la C1-esterase au cours du syndrome lymphoïde. *Nouv Presse Med* 1975;4:2705-8.
24. Zuraw BL, Altman LC. Acute consumption of C1 inhibitor in a patient with acquired C1-inhibitor deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:908-18.
25. Alsenz J, Bork K, Loos M. Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1-inhibitor. *N Engl J Med* 1987;316:1360-6.
26. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* 1989;83:1794-9.
27. Mandle R, Baron C, Roux E, Sundel R, Gelfand J, Aulak K, et al. Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an autoantibody to the reactive center region of C1 inhibitor. *J Immunol* 1994;152:4680-5.
28. Whaley K, Sim RB, He S. Autoimmune C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol* 1996;106:423-6.
29. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1 inhibitor. *Nature* 1986;323:722-4.
30. Donaldson VH, Hess EV, McAdams AJ. Lupus erythematosus-like disease in three unrelated women with hereditary angioneurotic edema. *Ann Intern Med* 1977;86:312-3.
31. Chevaillier A, Arlaud G, Ponard D, Pernellet M, Carrere F, Renier G, et al. C1-inhibitor binding monoclonal immunoglobulins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:998-1008.
32. He S, Tsang S, North J, Chohan N, Sim RB, Whaley K. Epitope mapping of C1 inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Immunol* 1996;156:2009-13.
33. Laurent J, Lagrue G. Œdème angioneurotique héréditaire. Progrès récents dans le diagnostic et le traitement. Intérêt d'un Registre National. *Allerg Immunol (Paris)* 1991;23:5-9.
34. Agnello V. Complement deficiency states. *Medicine* 1978;57:1-23.
35. Curd JG, Prograis LJ Jr, Cochrane CG. Detection of active Kallikrein in induced blister fluids of hereditary angioedema patients. *J Exp Med* 1980;152:742-7.
36. Davis AE 3rd. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annu Rev Immunol* 1988;6:595-628.
37. Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema : the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84:580-93.
38. Tappeiner G, Hintner H, Wolff K. Reticulate urticarial erythema in hereditary angio-edema. *Br J Dermatol* 1980;102:621-2.
39. Williamson DM. Reticulate erythema — a prodrome in hereditary angio-edema. *Br J Dermatol* 1979;101:549-52.
40. Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostini A. Hereditary angioedema : an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982;284:2-9.
41. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL, Reinhart R, Franck MM. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema : a review. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:321-8.
42. de Wazières B, Dupond JL, Hory B, Humbert P, Wendling D, Fest T. L'œdème angioneurotique héréditaire, une urgence médicale sous-estimée. *Ann Dermatol Veneréol* 1995;122:11-5.
43. Eck SL, Morse JH, Janssen DA, Emerson SG, Markowitz DM. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1993;88:436-9.
44. Weinstock LB, Kothari T, Sharma RN, Rosenfeld SI. Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterology* 1987;93:1116-8.
45. Landau Z, Even-Tov S, Barsily N, Resnitzky P. Recurrent abdominal pain due to hereditary angio-oedema. *Eur J Med* 1993;2:305-6.
46. Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, Lopez T, Maraver A, Arias J, et al. Hereditary angioedema : an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995;90:471-4.
47. Shah TJ, Knowles WO, McGeady SJ. Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain and ascites. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:259-61.
48. Laurent J, Toulet R, Lagrue G. Ultrasonography in the diagnosis of hereditary angioneurotic edema. *Lancet* 1988;1:761.
49. Frigas E. Angioedema with acquired deficiency of the C1 inhibitor : a constellation of syndromes. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1269-75.
50. Perricone R, Pasetto N, De Carolis C, Vaquero E, Noccioli G, Panerai AE, et al. Cystic ovaries in women affected with hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 1992;90:401-4.
51. Mullins RJ, Shanahan TM, Dobson RT. Visceral angioedema related to treatment with an ACE inhibitor. *Med J Aust* 1996;165:319-21.
52. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Dumestre C, Pernellet M, Bonerandi JJ, et al. L'œdème angioneurotique acquis. *Presse Med* 2000;29:640-4.
53. Sharon-Guidetti A, Manor H, Cohen N, Yona E. Ultrasonography in hereditary angioneurotic edema during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:433.

54. Ogston D, Walker J, Campbell DM. C1 inactivator level in pregnancy. *Tromb Res* 1981;23:453-5.
55. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper CA, Rosen FS. Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1983;71:1041-6.
56. Kramer J, Rosen FS, Colten HR, Rajczy K, Strunk RC. Transinhibition of C1 inhibitor synthesis in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest* 1993;91:1258-62.
57. Brickman CM, Tsokos GC, Chused TM, Balow JE, Lawley TJ, Santaella M, et al. Immunoregulatory disorders associated with hereditary angioedema. II. Serologic and cellular abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:758-67.
58. Sultan S, Bellaïche G. Douleurs abdominales d'origine métabolique et systémique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:B118-25.
59. Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema. *Ann Intern Med* 1960;103:405-9.
60. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Franck MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biological abnormalities. *N Engl J Med* 1976;295:1444-8.
61. Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic anabolic steroids. *Lancet* 1979;2:1120-3.
62. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Franck MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980;93:809-12.
63. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema : comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:194-6.
64. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;287:452-4.
65. Wautier JL, Caen JP. Norgestriénone, une thérapeutique possible dans l'œdème angioneurotique héréditaire. *Presse Med* 1986;15:2023.
66. Claveyrolas-Bouillet L, Ponard D, Jacquot C, Colomb M. L'œdème angioneurotique héréditaire et acquis : à propos d'une série de 26 patients. *Rev Med Interne* 1998;19:378.
67. Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, Santaella M, Wickerhauser M, Triantaphyllopoulos DC. Replacement therapy in hereditary angioedema : successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1980;302:542-6.
68. Waytes AT, Rosen FS, Franck MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;334:1630-4.
69. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat treatment step in the production of C1 inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995;35:209-12.
70. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema : rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:870-6.