

# Angio-œdèmes héréditaires et acquis par déficit en C1 inhibiteur

J. Laurent, M.-T. Guinépain, M.-A. Dragon-Durey, V. Frémeaux-Bacchi

Les déficits en C1 inhibiteur sont à l'origine de manifestations particulières par leur aspect clinique, associant œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux itératifs. La gravité tient à la localisation digestive responsable d'occlusion par obstacle et surtout glottique, mettant en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une maladie rare touchant moins de 500 patients en France. L'incidence est estimée à 1/50 000 et 240 cas sont inscrits sur le Registre français depuis sa création en 1988. Les déficits héréditaires (transmission autosomique dominante) sont liés à une anomalie sur le gène du C1 inhibiteur entraînant un déficit quantitatif ou qualitatif en C1 inhibiteur (hereditary angio-edema [HAE] de type I et II). Plus de 200 anomalies sur le gène du C1 inhibiteur ont été identifiées (mutations faux sens ou non-sens, délétions et insertions) et dans environ 25 % des cas ce sont des formes de novo (sans antécédents familiaux mais transmissibles). Les déficits acquis en C1 inhibiteur sont rares et sont associés le plus fréquemment à un syndrome lymphoprolifératif (type monoclonal gammopathy of undetermined significance, myélome ou lymphome). Ces formes ont pour point commun la perte de fonction du C1 inhibiteur. La moindre suspicion de ce déficit doit conduire au dosage des fractions du complément (CH50, C3, C4, dosage antigénique et fonctionnel du C1 inhibiteur) qui permet d'établir rapidement le diagnostic. Le traitement préventif et curatif repose sur des thérapeutiques spécifiques de mieux en mieux codifiées (danazol, stéroïde anabolisant, et acide tranexanique, antifibrinolytique). Un suivi clinique et biologique régulier est toujours nécessaire pour adapter la posologie du traitement préventif, ce dernier ayant fait considérablement réduire la fréquence des crises. Le C1 inhibiteur, purifié à partir de plasma humain, est disponible (Berinert®) et actuellement utilisée en France chez les patients dont la crise menace le pronostic vital.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Angio-œdème ; Œdème angioneurotique ; C1 inhibiteur ; Complément ; Danazol ; Syndrome lymphoprolifératif ; Urgences

## Plan

|  |   |
|--|---|
| ■ <b>Introduction</b>  | 1 |
| Principales caractéristiques de l'inhibiteur de la C1 estérase | 1 |
| Mécanismes physiopathologiques                                 | 2 |
| Classification des angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur   | 2 |
| ■ <b>Aspects cliniques</b>                                     | 2 |
| Œdèmes périphériques   | 2 |
| Atteintes sous-muqueuses                                       | 2 |
| ■ <b>Diagnostic biologique</b>                                 | 3 |
| ■ <b>Diagnostic différentiel</b>                               | 3 |
| ■ <b>Traitement</b>  | 3 |
| Traitement prophylactique à long terme                         | 3 |
| Traitement prophylactique à court terme                        | 4 |
| Traitement spécifique des formes acquises                      | 4 |
| Traitement curatif des crises                                  | 4 |
| ■ <b>Nouvelles perspectives thérapeutiques</b>                 | 4 |
| Détection de concentré de C1 inhibiteur par le patient         | 4 |
| C1 inhibiteur recombinant                                      | 4 |
| Nouvelles molécules  | 4 |
| ■ <b>Conclusion</b>  | 5 |

## ■ Introduction

Les angio-œdèmes (AO) héréditaires (OMIN 106100) ont été décrits par Osler en 1888, leur transmission autosomique dominante n'a pu être affirmée qu'en 1917 par Crowder, mais ce n'est qu'en 1963 que Donaldson montre sa relation avec une anomalie du complément sérique : l'inhibiteur de la fraction du C1 du complément (C1 inhibiteur [C1-Inh]) est diminué ou dépourvu de valeur fonctionnelle chez les sujets atteints de cette maladie héréditaire. Stoppa-Lyonnet en 1987 a montré que le déficit était lié à une anomalie du gène de cette glycoprotéine, gène situé sur le chromosome 11. Depuis, plus de 200 mutations ou délétions ont été décrites, touchant l'un des exons du gène, chaque famille étant caractérisée par une anomalie génétique propre. Les premiers cas de formes acquises associées à une hémopathie ont été rapportés en 1972. Les cas d'œdème angioneurotique acquis restent rares.

## Principales caractéristiques de l'inhibiteur de la C1 estérase

Le C1-Inh est une glycoprotéine de 105 kDa, formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés, qui a la particularité d'être riche en carbohydrates et hautement glycosylée. Le gène du C1-Inh est situé sur le chromosome 11

(11q11-q13.1) sur 17 kb et comporte huit exons. Le C1-Inh est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. La concentration circulante est de 170 à 240 mg/l. Comme l'alpha-1-antitrypsine, le C1-Inh est un inhibiteur de protéases appartenant à la famille des sérine protéases. Dans cette famille, la protéine inactive son substrat en formant un complexe stable avec lui. Le C1-Inh est la principale protéine de régulation de la voie classique du complément initiée par des complexes antigènes-anticorps [1, 2]. Le C1-Inh empêche l'autoactivation de C1, dissocie le C1 de l'activateur de la voie classique en se combinant à C1r et à C1s pour former un complexe C1r-C1s (C1-Inh) 2 [3]. L'activité de la protéine C1-Inh n'est cependant pas limitée à la régulation de la voie classique du complément. Cette protéine régule aussi l'activation des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse. Il est l'inhibiteur plasmatique principal de la kallikréine, du facteur XII et aussi du facteur XI. La kallikréine agit sur la libération de kinines en formant un peptide actif pharmacologiquement, la bradykinine, à partir du kininogène de haut poids moléculaire, participe à la fibrinolyse en activant le plasminogène et agit sur la phase contact de la coagulation en amplifiant l'activation du facteur XII [4].

## Mécanismes physiopathologiques

Le déficit en C1-Inh a pour conséquence une augmentation de la kallikréine, qui à son tour augmente la production de bradykinine, médiateur extrêmement labile. Ces phénomènes aboutiraient à une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de l'apparition de l'AO. Ces hypothèses physiopathologiques sont confortées par les études réalisées sur la souris invalidée pour le gène du C1-Inh. Celle-ci présente une augmentation de la perméabilité vasculaire mise en évidence par une perfusion de bleu Evans, et régressive par traitement par du C1-Inh ou par inhibiteur de la kallikréine, ou encore par un agoniste du récepteur de la bradykinine de type 2 (Bk2R). Les souris doublement invalidées C1-Inh-/- et Bk2R-/- ont une perméabilité capillaire normale [5].

## Classification des angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur

### Déficit héréditaire en C1 inhibiteur

Le déficit, lorsqu'il est héréditaire (*hereditary angioedema* [HAE], œdème angioneurotique héréditaire [OANH]), est transmis selon un mode autosomique dominant, mais des mutations de novo sont retrouvées dans presque 25 % des cas [6]. La prévalence de la maladie a été estimée à 1/50 000. En France, plus de 200 familles ont été répertoriées. Les manifestations cliniques surviennent le plus souvent avant l'âge de 15 ans et sont identifiées d'autant plus précocement que des antécédents familiaux existent. Le diagnostic biologique repose sur les dosages antigénique et fonctionnel du C1-Inh aidés du dosage du C4 dont le taux est effondré par consommation du fait de l'activation permanente de la voie classique. Le déficit est le plus fréquemment de type quantitatif (type I), mais il existe aussi des déficits fonctionnels (type II), où la protéine est synthétisée mais n'est pas active. Un diagnostic génétique peut être proposé ; plus de 200 mutations différentes ont été rapportées. Elles sont différentes d'une famille à l'autre. Les anomalies génétiques qui induisent un déficit quantitatif (type I) se rattachent à toutes les classes de mutations trouvées dans d'autres gènes : substitutions nucléotidiques, anomalies touchant l'épissage, délétions ou insertions de petite taille qui modifient le code de lecture de la protéine aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré [7-10]. La richesse en séquences Alu pourrait rendre compte, parmi les anomalies génétiques, de la présence de grandes délétions qui peuvent concerner un ou plusieurs exons du gène du C1-Inh. La caractérisation de ce mécanisme moléculaire est actuellement difficile, mais des données récentes indiquent que la fréquence de ce mécanisme est de moins de 20 % [11]. Les déficits fonctionnels (type II) sont le plus souvent associés à des mutations touchant des acides aminés du site actif de la protéine, qui altèrent les propriétés enzymatiques de la protéine (comme l'Arg en position 444 de la protéine) [8, 12, 13].

### Déficits acquis en C1-inhibiteur

Les formes acquises de déficit en C1-Inh, sans anomalie du gène (*acquired angioedema* [AAE]) sont caractérisées par un début tardif des signes cliniques qui surviennent généralement après 40 ans. Environ 100 cas sont rapportés dans la littérature, dont la plupart ont la particularité d'être associés à des syndromes lymphoprolifératifs [6, 14, 15]. Deux types s'individualisent. Le déficit acquis de type II est associé à la présence d'un autoanticorps dirigé contre le C1-Inh d'isotype G, A ou M. Une hémopathie lymphoïde maligne ou une immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* [MGUS]) sont fréquemment retrouvées. Les anticorps anti-C1-Inh se lient à la forme active de la protéine, modifient sa conformation et entraînent une déstabilisation du complexe intermédiaire C1 inhibiteur/C1s. La protéase C1s induit le clivage du C1-Inh [16]. Le C1-Inh circulant est alors sous une forme clivée de 95 kDa (au lieu de 105 kDa), non fonctionnelle [17]. Les anticorps anti-C1-Inh ne sont pas mis en évidence dans les déficits acquis en C1-Inh de type I, qui sont exceptionnels, mal caractérisés, mais associés le plus souvent à des proliférations lymphoïdes malignes B [18].

## ■ Aspects cliniques

En dehors de l'âge de début, le plus souvent dans l'enfance dans les formes héréditaires et après 40 ans dans les formes acquises, le tableau clinique est similaire quel qu'en soit le type. Les œdèmes peuvent survenir à la face, aux membres supérieurs, dans le système digestif, mais aussi toucher les voies respiratoires hautes [14, 19]. De nombreuses circonstances sont incriminées à l'origine des crises comme les traumatismes (en particulier toute chirurgie, notamment dentaire ou pharyngée, les manœuvres endoscopiques ou contention par plâtre), les infections notamment dentaires, les médicaments (comme les œstrogènes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II). Le *stress* est un facteur précipitant souvent invoqué, mais difficile à affirmer. L'examen clinique entre les crises est normal [20].

### Œdèmes périphériques

Les œdèmes sont localisés, sous-cutanés, de fréquence et d'importance variables. Leur topographie est aléatoire, dépassant rarement un segment de membre, leur apparition rapide, atteignant un maximum en quelques heures. La déformation est parfois très importante (visage, organes génitaux), sans modification de l'épiderme. Les œdèmes ne sont accompagnés ni de douleur, ni de prurit : les signes fonctionnels se résument à une sensation de tension. Ces œdèmes ne sont pas associés ni n'alternent avec de l'urticaire, mais des prodromes cutanés sont parfois observés à type d'érythèmes réticulés transitoires. L'évolution se fait spontanément vers la résolution sans séquelles en 48 heures.

### Atteintes sous-muqueuses

Elles surviennent parfois isolément, rendant le diagnostic difficile. Le plus souvent, elles alternent avec les localisations sous-cutanées ou leur sont associées lors d'une même crise. Elles font toute la gravité de la maladie et justifient les mesures de prévention.

### Atteinte laryngée

Elle est toujours préoccupante, associée souvent à une atteinte faciale, voire endobuccale. Les signes d'alerte sont une dysphonie (modification du timbre de la voix, voix cassée ou éteinte), des sifflements inspiratoires, une accumulation salivaire difficile à déglutir et un œdème pharyngé extensif. L'asphyxie menaçante par obstruction des voies aériennes supérieures peut nécessiter le recours d'urgence à l'intubation, voire à la trachéotomie. L'utilisation immédiate du traitement substitutif par C1-Inh concentré en a transformé le pronostic : toute suspicion d'atteinte laryngée doit donc conduire à l'hospitalisation [21, 22].

### Atteinte digestive

Elle réalise typiquement un syndrome pseudo-occlusif. Le météorisme abdominal est souvent impressionnant, avec

**Tableau 1.**

Profil des anomalies du complément en fonction du type d'angio-œdème (AO).

| Type AO              | C1-inhibiteur antigénique (%) | C1-inhibiteur fonctionnel (%) | CH50              | C3     | C4       | C1q                      | Complément d'exploration   |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|--------|----------|--------------------------|--|
| Héréditaire type I   | < 30                          | < 30                          | Normal ou diminué | Normal | Effondré | Normal                   | Étude génétique  |
| Héréditaire type II  | Augmenté (parfois normal)     | < 30                          | Normal ou diminué | Normal | Effondré | Normal                   | Étude génétique  |
| Acquis types I et II | < 30 (parfois normal)         | < 30                          | Diminué           | Normal | Effondré | Diminué (parfois normal) | Anticorps anti-C1-inhibiteur (isotypes G, A et M)<br>Forme clivée du C1-inhibiteur (western-blot)<br>Bilan de lympho-prolifération |
| Médicamenteux        | Normal                        | 40-70 %                       | Normal            | Normal | Normal   | Normal                   | -  |

douleurs aiguës, nausées, vomissements et altération rapide de l'état général. La radiographie d'abdomen sans préparation et l'échographie montrent de volumineuses images aériques et hydroaériques. La constatation d'une lame d'ascite disparaissant en quelques heures ou jours est un signe évocateur de cette maladie. Les complications intestinales sont exceptionnelles, mais toujours à redouter si l'occlusion se prolonge, ce qui impose une surveillance chirurgicale. Les attaques digestives mineures se résument à des douleurs à type de coliques, diarrhées ou signes d'atteinte gastrique (douleurs épigastriques, nausées, vomissements).

### Localisations plus rares

Peuvent être observés : rétention aiguë d'urine, obstruction biliaire transitoire, céphalées et vertiges qui seraient liés à une atteinte du système nerveux central, ou plus rarement des douleurs thoraciques aiguës [19].

## ■ Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur des dosages immunochimiques et fonctionnels des protéines du complément [23]. Des techniques immunochimiques par néphélométrie permettent de déterminer la concentration plasmatique de la plupart des protéines du complément (C3, C4, C1-Inh et C1q). Le dosage fonctionnel du C1-Inh repose sur un test chromogénique dont le principe est une compétition entre la liaison du C1-Inh du plasma avec du C1s activé et un substrat chromogénique. Le profil biologique du déficit en C1-Inh est marqué par des taux effondrés de C4 contrastant avec un C3 antigénique toujours normal (Tableau 1). Les dosages antigénique et fonctionnel du C1-Inh permettent le diagnostic. Le dosage de C1q est toujours normal. Dans l'OANH de type I, l'abaissement du taux plasmatique du C1-Inh (comme celui du C4) est en général très inférieur à 30 à 40 % des valeurs normales. Dans l'OANH de type II (caractérisé par la présence d'une protéine dysfonctionnelle), le C1-Inh est présent à des taux normaux ou élevés dans le sérum, mais l'activité de la protéine est effondrée. L'étude génétique permet de porter un diagnostic de certitude d'une forme héréditaire en absence d'antécédents familiaux ou en présence d'une forme clinique à révélation tardive. La mise en évidence du mécanisme moléculaire favorisera un dépistage précoce à partir de sang de cordon (les dosages sont souvent peu informatifs du fait de la grande variabilité de la maturité hépatique chez les nouveau-nés).

Le profil biologique du déficit acquis en C1-Inh est sensiblement identique, avec un effondrement du C1-Inh fonctionnel (à noter que le dosage antigénique peut parfois être normal) et du C4, mais le plus souvent le C1q est indosable. Le diagnostic de déficit acquis en C1-Inh de type II repose sur la mise en évidence d'un autoanticorps circulant dirigé contre le C1-Inh, associé à la présence dans le plasma de ces patients d'une forme de C1-Inh de 95 kDa. Le diagnostic de déficit en C1-Inh de type I est plus difficile en l'absence de marqueurs biologiques. L'absence d'antécédents familiaux et l'apparition tardive de la maladie après 40 ans sont en faveur d'une forme acquise.

## ■ Diagnostic différentiel

À côté de ces AO par déficit en C1-Inh, il existe des tableaux cliniques très voisins dans lesquels une anomalie permanente du complément n'a pu être authentifiée. Des médicaments tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, les œstrogènes, sont fréquemment en cause. Il faut noter que, chez les patients qui présentent des AO œstrogène-sensibles, le dosage fonctionnel du C1-Inh est parfois diminué de manière isolée, sans diminution du C4 dans le plasma [24]. Beaucoup d'autres causes d'angio-œdèmes doivent aussi être discutées : allergie, trouble généralisé de la perméabilité capillaire (syndrome de Clarkson, œdèmes cycliques, syndrome de Gleich) et agents physiques. Des données récentes suggèrent l'existence d'une nouvelle forme d'AO héréditaire dont le gène responsable est inconnu (AO de type III). Aucune anomalie de l'exploration des protéines du complément n'est retrouvée dans cette forme. Il n'existe actuellement aucune donnée sur la fréquence ni sur les outils diagnostiques [25].

## ■ Traitement

Un document de consensus sur la prévention et le traitement des crises du déficit en C1-Inh a récemment été proposé par un groupe de travail multidisciplinaire à partir d'une étude critique des données de la littérature [26, 27].

### Traitement prophylactique à long terme

Il est important, dans la prise en charge des patients, de rechercher les facteurs déclenchant les crises afin de les prévenir et, le cas échéant, de les traiter rapidement. L'emploi des œstrogènes ainsi que celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II est formellement contre-indiqué. Le plus souvent, aucun facteur déclenchant n'est découvert.

Le traitement de chaque patient doit être guidé par la sévérité de la maladie (fréquence et intensité des crises, atteinte glottique).

### Stéroïdes anabolisants

Les androgènes à activité hormonale modérée augmentent la biosynthèse de nombreuses protéines et activent notamment la production hépatique de C1-Inh. L'efficacité du danazol (androgène alkylé en 17- $\alpha$ ) dans la prévention a été démontrée en 1976 par Gelfand et al. [28]. La posologie doit être établie sur les données cliniques. Elle est de 200 mg tous les 2 ou 3 jours dans notre expérience, ce qui permet en règle une bonne tolérance au long cours [29]. La prolongation du traitement peut cependant faire craindre des complications hépatiques comme l'ictère cholestatique, la périose (dépistées sur l'augmentation des gamma glutamyl transférases) ou des adénomes hépatocellulaires, des complications musculaires à type de myalgies ou rénales, beaucoup plus rares, révélées par une protéinurie. Chez la femme en période d'activité génitale, la tolérance du danazol

est médiocre, avec parfois des troubles menstruels, une hypertrichose et une raucité de la voix, obligeant à l'arrêt du traitement.

### Antifibrinolytiques

Le mode d'action des antifibrinolytiques est l'inhibition de l'activation du plasminogène. L'acide  $\epsilon$ -aminocaproïque a une efficacité indiscutable à la dose de 8 à 10 g/j, mais présente de nombreux effets secondaires de type hypotension orthostatique, nausées, diarrhée, céphalées, douleurs musculaires avec élévation du taux des créatine phosphokinases [30]. Les antifibrinolytiques par voie injectable exposent au risque de thromboses veineuses. L'acide tranexanique (Exacyl®) demeure largement utilisé. Leur prescription est déconseillée pendant la grossesse et un suivi ophtalmologique et hépatique est recommandé lors des traitements au long cours.

### Norgestriénone

L'effet favorable de la norgestriénone, progestatif utilisé pour la contraception, reste discuté. Une efficacité clinique et biologique a été rapportée chez quelques patientes traitées [31].

### Indications et règles de prescription

L'indication du traitement, le choix du dérivé, dépendent essentiellement de la gravité, de l'âge, du sexe et du seuil efficace. Le traitement prolongé n'est en effet pas indiqué chez tous les patients. Chez l'enfant, la question de la prophylaxie à long terme doit être adaptée au cas par cas avec utilisation des antifibrinolytiques ou des androgènes à doses minimales efficaces. Le risque d'effets hormonaux, notamment sur la croissance, est très grand, et les stéroïdes anabolisants ne sont utilisés au long cours qu'en cas d'accès fréquents et de localisations laryngées. Chez la femme avant la ménopause, la tolérance du danazol, même à des faibles doses, est souvent mauvaise ; il est alors possible de proposer la norgestriénone seule ou en association avec des doses réduites de danazol. Chez la femme ménopausée et chez l'homme, le danazol à faible dose est le plus souvent bien toléré.

### Traitement prophylactique à court terme

Avant toute intervention chirurgicale (en particulier soins dentaires et surtout intervention oto-rhino-laryngologique), geste traumatisant (fibroscopie, biopsie, etc.) ou lors d'une contention par plâtre, un traitement par androgènes, antifibrinolytiques ou même parfois par le concentré de C1-Inh doit être mis en place avant l'intervention dans tous les cas, même dans les formes minimales ou asymptomatiques, étant donné le risque de crise laryngée mortelle. De même, il faut proposer un traitement préventif aux patients qui voyagent dans des pays où les soins d'urgence risquent d'être aléatoires. La tolérance de ces traitements courts est excellente.

### Traitement spécifique des formes acquises

Les formes acquises sont améliorées par le traitement de l'affection responsable. Celle-ci détermine en règle le pronostic. Le traitement n'est pas codifié, mais les antifibrinolytiques sont souvent utilisés.

### Traitement curatif des crises

#### Traitement par du C1 inhibiteur concentré

L'efficacité du traitement par du C1-Inh concentré a été confirmée par plusieurs séries de cas et dans un essai contrôlé (étude contre placebo en double aveugle), tant en prévention des crises que lorsque celles-ci ont débuté : l'amélioration clinique est constatée en moins de 1 heure [32]. Ce traitement est disponible en France (Berinert® ZLB Behring), délivré uniquement par les pharmacies hospitalières (en autorisation temporaire d'utilisation de cohortes). Le mode d'administration est la voie intraveineuse. Son utilisation a transformé l'évolution des crises graves. Le malade doit être informé de l'origine humaine du médicament.

### Antifibrinolytiques

Les antifibrinolytiques ont un effet démontré sur les crises, mais cet effet est inconstant et nécessite des doses élevées qui

font courir le risque de complications thromboemboliques, en particulier avec les formes injectables. Les glucocorticoïdes peuvent être actifs à condition d'utiliser de fortes posologies (de 500 à 1 000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse). Aucune étude contrôlée n'a cependant évalué cette efficacité.

### Indications et règles de prescription

#### Crises légères ou sous-cutanées

Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire ; les antifibrinolytiques per os peuvent être actifs, à condition d'être utilisés très précocement.

#### Crises graves, digestives ou surtout glottiques

La surveillance en milieu hospitalier (où peuvent être réalisées en urgence intubation, trachéotomie, voire intervention chirurgicale) est indispensable. Le traitement repose sur l'administration de concentré de C1-Inh par voie intraveineuse (Berinert® pour la France). Trois ampoules de 10 ml de C1-Inh, chaque ampoule contenant 500 U, sont injectées très lentement (5 minutes) dans la tubulure d'une perfusion, avec 2 minutes d'intervalle entre chaque ampoule. La quantité injectée correspond à celle contenue dans 1 500 ml de plasma normal (soit 1 500 unités, environ 450 mg de protéine active). Les corticoïdes par voie veineuse à dose élevée ont été souvent utilisés, avec un effet moins rapide et moins constant.

Le traitement des formes acquises n'est pas codifié. L'utilisation des antifibrinolytiques per os est souvent efficace en prévention.

## ■ Nouvelles perspectives thérapeutiques

### Détention de concentré de C1 inhibiteur par le patient

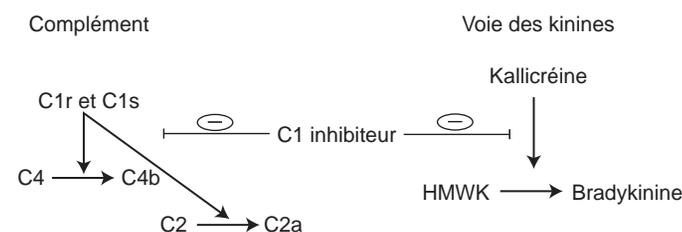
Le traitement à domicile implique de délivrer le concentré et d'assurer une formation à tous les patients concernés. Un audit britannique a montré que la détention à domicile de C1-Inh permettrait de réduire le nombre des effets indésirables évitables. Pour que cette mesure soit efficace, il est essentiel de disposer d'une bonne liaison avec un service d'urgences et d'un plan de soins. Cette possibilité thérapeutique permettrait en outre de proposer le concentré de C1-Inh comme traitement préventif lorsque l'acide tranexamique ou les stéroïdes sont inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués (Fig. 1).

### C1 inhibiteur recombinant

Un C1-Inh recombinant a été développé (Pharming Group, Leiden, Pays-Bas) et les premiers essais semblent prometteurs.

### Nouvelles molécules

Les nouvelles molécules comme le DX88, un inhibiteur de la kallibréine, et l'icatibant, un inhibiteur du récepteur B2 de la bradykinine pourraient être des alternatives thérapeutiques intéressantes. Leur efficacité et leur tolérance sont en cours d'évaluation.



**Figure 1.** Le C1 inhibiteur contrôle plusieurs sérines protéases cibles dont la kallibréine et le C1s. L'absence de C1 inhibiteur entraîne un clivage permanent de la protéine C4 et la génération incontrôlée de bradykinine génératrice d'œdèmes. HMWK : *high molecular-weight kininogen*.

## ■ Conclusion

L'œdème angioneurotique par déficit en C1-Inh exige un diagnostic précoce offrant la possibilité d'un traitement préventif et curatif efficace. La diversité des formes cliniques familiales ou acquises explique les difficultés diagnostiques et la règle d'un dosage des fractions du complément à la moindre suspicion. Une prise en charge clinique spécialisée est nécessaire pour guider les choix thérapeutiques, mais aussi pour la surveillance clinique au long cours.



## ■ Références

- [1] Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;**344**:1140-4.
- [2] Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;**344**:1058-66.
- [3] Arlaud GJ, Gaboriaud C, Thielens NM, Rossi V. Structural biology of C1. *Biochem Soc Trans* 2002;**30**:1001-6.
- [4] Joseph K, Kaplan AP. Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 2005;**86**:159-208.
- [5] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis 3<sup>rd</sup> AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;**109**:1057-63.
- [6] Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Pappalardo E, Cicardi B. C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 2005;**27**:286-98.
- [7] Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat* 2005;**25**:1-5.
- [8] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;**94**:498-503.
- [9] Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;**199**:358-65.
- [10] Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:308-19.
- [11] Duponchel C, Di Rocco C, Cicardi M, Tosi M. Rapid detection by fluorescent multiplex PCR of exon deletions and duplications in the C1 inhibitor gene of hereditary angioedema patients. *Hum Mutat* 2001;**17**:61-70.
- [12] Wetsel RA, Kulics J, Lokki ML, Kiepiela P, Akama H, Johnson CA, et al. Type II human complement C2 deficiency. Allele-specific amino acid substitutions (Ser189 --> Phe; Gly444 --> Arg) cause impaired C2 secretion. *J Biol Chem* 1996;**271**:5824-31.
- [13] Levy NJ, Ramesh N, Cicardi M, Harrison RA, Davis 3<sup>rd</sup> AE. Type II hereditary angioneurotic edema that may result from a single nucleotide change in the codon for alanine-436 in the C1 inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:265-8.
- [14] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992;**71**:206-15.
- [15] Fremeaux-Bacchi V, Guinnee MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002;**113**:194-9.
- [16] 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.
- [17] Pappalardo E, Zingale LC, Terlizzi A, Zanichelli A, Folcioni A, Cicardi M. Mechanisms of C1-inhibitor deficiency. *Immunobiology* 2002;**205**:542-51.
- [18] Geha RS, Quinti I, Austen KF, Cicardi M, Sheffer A, Rosen FS. Acquired C1-inhibitor deficiency associated with antiidiotypic antibody to monoclonal immunoglobulins. *N Engl J Med* 1985;**312**:534-40.
- [19] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;**119**:267-74.
- [20] Laurent J, Guinnee MT. Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur. *Rev Fr Allergol* 1997;**37**:585-94.
- [21] Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;**161**:714-8.
- [22] Bork K, Hardt J, Schicketanz 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**:1229-35.
- [23] Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 2005;**30**:460-2.
- [24] Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003;**206**:106-9.
- [25] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;**356**:213-7.
- [26] Gompels MM, Lock RJ. C1 inhibitor deficiency: management. *Clin Exp Dermatol* 2005;**30**:737-40.
- [27] Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;**139**:379-94.
- [28] Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976;**295**:1444-8.
- [29] Laurent J, Guinnee MT. Angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;**17**:513-23.
- [30] Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;**287**:452-4.
- [31] Amar L, Lidove O, Kahn JE, Cordoliani F, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Hereditary angio-oedema: effective treatment with the progestogen-only pill in a young woman. *Br J Dermatol* 2004;**151**:713-4.
- [32] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996;**334**:1630-4.

## Pour en savoir plus

<http://www.pia.org.uk/hae/documents/FinalPublishedDocument.pdf>

J. Laurent, Médecin-adjoint de l'hôpital Saint-Joseph, Attaché-consultant.  
M.-T. Guinnee, Chef de service.  
Centre d'allergologie clinique, Institut Pasteur, 25-28, rue du Docteur Roux, Paris, France.

M.-A. Dragon-Durey, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.  
V. Fremeaux-Bacchi, Praticien hospitalier (veronique.fremeaux-bacchi@egp.aphp.fr).  
Service d'immunologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Laurent J., Guinnee M.-T., Dragon-Durey M.-A., Fremeaux-Bacchi V. Angio-œdèmes héréditaires et acquis par déficit en C1 inhibiteur. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-485-A-10, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)

