

Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur

J. LAURENT, M.T. GUINNEPAIN

RÉSUMÉ

Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur constituent une entité particulière par son aspect clinique associant œdèmes sous-cutanés ou sous muqueux itératifs, sa pathogénie, de mieux en mieux connue, et par les thérapeutiques singulières, préventives et curatives, aujourd'hui efficaces. La suspicion de ce déficit doit conduire aux dosages des fractions du complément permettant d'établir le diagnostic. Un suivi régulier est alors nécessaire pour préciser les indications du traitement qui a fait disparaître le risque vital lié à la topographie laryngée de l'angio-œdème. Dans les formes familiales de transmission autosomique dominante, les études immunogénétiques ont fait progresser nos connaissances sur les anomalies du gène de structure du C1 inhibiteur situé sur le chromosome 11. Dans les formes acquises, la mise en évidence, de plus en plus fréquente, d'anticorps anti-C1 inhibiteur permet de préciser le mécanisme du déficit et d'exclure une forme néoplasique ou infectieuse.

MOTS-CLÉS : Angio-œdèmes – Auto-immunité – C1 inhibiteur – Complément – Génétique – Urgences.

La forme héréditaire de l'œdème angio-neurotique (OANH) a été décrite dès 1888 par Osler qui en a souligné d'emblée la gravité [43]. La maladie est liée à une anomalie du complément sérique : l'inactivité de l'inhibiteur du C1 (C1 INH) par absence ou par anomalie fonctionnelle, ce qui conduit à une stimulation permanente de la voie classique [20]. Beaucoup plus récemment, des formes acquises de ce type d'angio-œdèmes ont été rapportées, secondaires soit à une consom-

SUMMARY

Angioneurotic oedema due to C1 inhibitor deficiency. – Angioneurotic oedema due to C1 inhibitor deficiency constitutes a particular entity due to its clinical features, associating repeated subcutaneous or submucosal oedema, its pathogenesis, which is now more clearly elucidated, and the now effective and specific preventive and curative treatments. The suspicion of this deficit must lead to assays of complement fraction in order to rapidly establish the diagnosis. Regular follow-up is then necessary to define the indications of treatment after resolution of life-threatening laryngeal oedema. In familial forms with autosomal dominant transmission, immunogenetic studies have furthered our knowledge concerning the abnormalities of the structural gene of the C1 inhibitor situated on chromosome 11. In acquired forms, the increasingly frequent demonstration of anti-C1 inhibitor antibodies confirms the mechanism of the deficiency and exclude an infectious or neoplastic cause.

KEY-WORDS : Angioneurotic oedema – Auto-immunity – C1 inhibitor – Complement – Emergency genetics.

mation en excès du C1 INH [42] soit à un déficit fonctionnel acquis par réaction auto-immune [3, 4].

Cette affection est caractérisée par :

- des œdèmes localisés itératifs atteignant la peau et surtout, de manière très redoutable les muqueuses laryngées et intestinales ; ils disparaissent en quelques heures ou jours sans laisser la moindre séquelle cutanéomuqueuse [18].

Unité d'Allergologie Institut Pasteur, 25 rue du docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

Tirés à part : Dr J. Laurent (adresse ci-dessus).

Reçu le 25 mars 1997.

LAURENT J., GUINNEPAIN M.T. – Les angio-œdèmes par déficit en C1 inhibiteur. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (5), 585-594.

- la gravité de son pronostic spontané ;
- la transmission autosomique dominante des formes héréditaires avec une particulière fréquence pour les formes *de novo* [24, 13].
- l'absence, en règle, d'allergie ;
- des difficultés thérapeutiques pour les formes acquises [22, 29].

ASPECTS CLINIQUES

L'atteinte sous-cutanée

L'affection débute le plus souvent dans l'enfance par un œdème de Quincke isolé. Les accès d'œdème sous-cutané sont d'intensité, de fréquence et de topographie variables ; ils demeurent localisés : main, avant-bras ou face... touchant tous les territoires. La tuméfaction œdémateuse, parfois très importante, surtout lorsqu'elle atteint le visage (fig. 1) ou les organes génitaux externes, se produit sans douleur, ni érythème, ni prurit. Elle se développe brusquement, atteint son maximum en quelques heures et dure deux à quatre jours, sans urticaire associée. Elle est souvent déclenchée par un traumatisme, même minime ou la simple pression prolongée d'une partie du tégument. Entre les crises la peau est rigoureusement normale [43,14].



Fig. 1. - Déficit héréditaire en C1 inhibiteur = œdème sous-cutané lors d'un accès (Photo Unité d'Allergologie - Institut Pasteur).

L'atteinte sous-muqueuse

Elle apparaît le plus souvent après quelques années d'évolution mais peut exister d'emblée en dehors de toute atteinte sous-cutanée, rendant le diagnostic difficile [23, 63].

L'atteinte laryngée est fréquente et toujours préoccupante : elle doit conduire à l'hospitalisation [61]. Elle peut être associée à une atteinte cutanée faciale ou au contraire survenir isolément [2,49]. Elle débute brutalement par une dysphonie, des sifflements inspiratoires ou une modification du timbre de la voix qui résultent de l'œdème pharyngo-laryngé. Un état d'asphyxie peut alors nécessiter soit une intubation, soit une trachéotomie d'urgence. Son pronostic est transformé par l'utilisation de C1 INH intraveineux réservée désormais aux services munis des moyens d'assistance respiratoire, et par la prévention systématique par stéroïdes anabolisants lors de tout geste chirurgical, en particulier de la région pharyngo-laryngée.

La localisation de l'œdème sous-muqueux au tractus digestif est à l'origine :

- le plus souvent d'un syndrome occlusif, se traduisant par un météorisme abdominal souvent impressionnant avec nausées, vomissements et douleurs abdominales vives dès la moindre tentative de palpation pariétale. L'intensité de ces douleurs, l'altération de l'état général font craindre une urgence, et ont pu conduire, à des gestes chirurgicaux. Les images sont caractéristiques sur le cliché d'abdomen sans préparation ou à l'échographie abdominale. Celle-ci peut parfois mettre en évidence une ascite au cours et au décours immédiat de la crise, ce qui est très évocateur de cette affection [39]. Cet épanchement disparaît en quelques heures et n'est pas retrouvé entre les crises digestives. Si une opacification barytée était pratiquée, elle révélerait des lacunes multiples, disséminées, siègeant principalement dans la zone de l'iléon moyen et terminal et dans le côlon ascendant. Les complications intestinales sont exceptionnelles malgré la gravité du tableau clinique [15, 24, 26]. Elles sont cependant possibles et doivent être redoutées si l'occlusion se prolonge.

- de crises douloureuses abdominales très violentes à type de colique, diarrhée,

- de signes gastriques (nausées, vomissements, crampes gastriques)

Entre les crises, les signes digestifs sont absents et l'examen abdominal normal.

Plus exceptionnellement, l'œdème sous-muqueux peut atteindre le tractus urinaire ; dans une de nos observations, une rétention d'urine aigüe, rapidement réversible, sans cause urologique décelable a pu être attribuée à un œdème de la muqueuse vésicale. Une atteinte des voies

biliaires a pu être observée avec élévation de la bilirubine sérique et subictère transitoire. La description de céphalées, d'aphasie transitoire ou de vertiges a même pu faire suspecter une atteinte du système nerveux central [24].

Les facteurs déclenchants sont très caractéristiques

a) Bien que de multiples facteurs (aliments, médicaments) soient souvent incriminés par le patient avant la mise en évidence du déficit en C1 INH, aucun facteur exogène n'est en fait trouvé : le plus souvent les crises se répètent à intervalles variables; parfois elles sont véritablement cycliques, tel ce patient chez qui une très violente crise douloureuse abdominale survenait tous les 12-14 jours, durant 5 à 6 jours, conduisant à l'invalidité jusqu'à ce que le traitement préventif par anabolisants ait transformé complètement la vie de ce sujet ; parfois les crises sont rythmées par les périodes menstruelles chez la femme. Enfin et surtout, elles peuvent être déclenchées par des traumatismes. Parmi ceux-ci, il faut souligner le risque que comporte toute intervention chirurgicale buccale ou pharyngée, même en l'absence de crise lors d'un geste antérieur identique, tout examen traumatisant (fibroscopie, biopsie), et toute contention par plâtre. Ainsi, dans un cas, diagnostiqué seulement à l'âge adulte, la pose d'un plâtre dans l'enfance était compliquée d'un syndrome de Wolkman ayant conduit à l'amputation.

b) Certains médicaments peuvent favoriser les crises voire même révéler la maladie : les œstrogènes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces traitements sont à proscrire sur ce terrain.

c) Le rôle des émotions est classique mais difficile à préciser : l'anxiété paraît plutôt une conséquence des crises qu'un facteur déclenchant [24]. En fait, il n'y a pas de profil psychologique particulier et l'angoisse d'une crise prochaine a nettement régressé depuis que ces malades ont pu bénéficier de traitements actifs leur assurant des rémissions prolongées.

d) La grossesse modifie la symptomatologie :

- les crises le plus souvent s'atténuent et même disparaissent dans la deuxième moitié de la grossesse.

- en règle générale, il n'y a pas de crises lors de l'accouchement, malgré le traumatisme : un cas mortel a néanmoins été décrit au décours d'un accouchement [44]. Le danazol n'étant pas contre-indiqué en fin de grossesse, il est logique de proposer une prévention des crises d'angio-œdème à ce stade et d'équiper l'environnement de la salle de travail d'ampoules de C1 INH [62] pouvant être injectées rapidement par voie veineuse.

- enfin, aucun œdème n'a été observé chez le nouveau-né ayant un déficit en C1 INH, que sa mère soit ou non atteinte.

En tout état de cause, l'important est de vérifier les taux sériques des fractions du complément chez tout patient souffrant d'œdèmes de Quincke récidivants ou de crises digestives pseudo-occlusives itératives, pour pouvoir faire bénéficier ces malades des thérapeutiques, préventives et curatives, les plus actives sur l'œdème angioneurotique par déficit en C1 INH. [6].

Gravité du pronostic

Au cours de son histoire clinique chaque malade présente le plus souvent des crises assez similaires et donc vite suspectées d'être liées au déficit en C1 inhibiteur. Leurs localisations préférentielles peuvent être cutanées, laryngées ou abdominales, parfois précédées de l'apparition d'un érythème réticulé transitoire, véritable prodrome chez certains malades [64, 54]. La notion d'antécédents d'atteintes laryngées ou digestives itératives doit faire craindre une crise irréversible et conduire à sa prévention au long cours par les stéroïdes anabolisants. Cette prévention doit, de plus, être systématique à court terme, même dans les formes frustes, lorsqu'un geste chirurgical fait craindre la survenue d'un œdème [36].

La gravité du pronostic est liée à la localisation laryngée: sur 358 cas colligés en 1962, on note 191 morts (soit 53 p. cent des cas!), toutes survenues entre 25 et 40 ans et liées à un œdème laryngé. Heureusement le pronostic a été transformé par l'utilisation des stéroïdes anabolisants à titre préventif et du C1 inhibiteur intraveineux en urgence pour les crises graves laryngées ou abdominales. Les deux seules observations mortelles d'OANH dont nous avons eu connaissance ces dernières années n'avaient pas pu bénéficier de ces thérapeutiques.

Transmission

Dans les formes héréditaires, la transmission est autosomique dominante [16] :

- les deux sexes sont atteints à égalité.
- dans la descendance la proportion des sujets atteints est de 50 p. cent [49, 51].
- l'affection apparaît cependant parfois de façon sporadique en dehors de tout antécédent familial connu. Il s'agit :

- soit d'une mutation, particulièrement fréquente, ce qui est expliqué par les données nouvelles fournies par les études immuno-génétiques : les OANH *de novo*.

- soit de formes familiales jusque là cliniquement latentes dans lesquelles l'un des parents est trouvé porteur des anomalies biologiques caractéristiques.

ANOMALIES BIOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES

Le diagnostic repose sur le dosage des fractions du complément sérique. L'existence de formes atypiques, frustes, sporadiques ou tardives justifie le dosage biologique au moindre doute devant des œdèmes récidivants surtout s'il y a eu atteinte glottique ou digestive ;

Les anomalies du complément sont caractéristiques et retrouvées en permanence, même à distance des crises [13, 24, 49] :

- le C4 sérique est très bas, inférieur à 0,10 g/l (N=0,20-0,40 g/l)
- le C3 est normal ;
- le taux de C1 inhibiteur (C1 INH) est inférieur à 30 p. cent de la valeur normale dans plus de 95 p. cent des cas (type I). Lorsqu'il est normal voire élevé, en dosage immunochimique, l'activité fonctionnelle du C1 INH est alors abaissée (type II héréditaire ou acquis) [24, 49]. Ce dosage fonctionnel est difficile à réaliser en dehors des laboratoires spécialisés. Comme le type II est exceptionnel en France, l'indication d'un tel dosage est très rare.

Le risque d'atteinte des nouveau-nés de telles familles est de 50 p. cent ; le diagnostic doit être précoce étant donné le risque d'œdème révélateur au cours d'une intervention chirurgicale, d'un geste endoscopique ou d'une contention par plâtre. La mesure du C1 INH et du C4 dans le sang du cordon permet en règle d'établir le diagnostic : celui-ci doit être confirmé quelques années plus tard.

Depuis que nous possédons ces critères biologiques pour le diagnostic de cette affection, deux faits sont apparus :

- les anomalies biologiques caractéristiques peuvent exister en l'absence de manifestation clinique chez certains sujets appartenant à une famille dont le déficit en C1 INH était jusque-là méconnu. C'est dire l'intérêt de l'enquête familiale par dosage du complément même en présence d'un cas apparemment isolé.

- enfin, il est des formes acquises secondaires à un lymphome, à une néoplasie ou plus exceptionnellement encore, à la présence d'auto-anticorps anti-C1 INH, [3, 10, 21, 29, 33]. Ces formes sont beaucoup plus rares que les formes héréditaires. Il faut y penser chez un patient de la soixan-

taine lorsque surviennent des œdèmes de Quincke ou des crises digestives de type occlusif et lorsque l'enquête familiale est totalement négative (profil complémentaire normal chez les enfants en particulier).

- Le contexte clinique peut alors être très évocateur : chez un patient porteur d'un lymphome [29], un œdème de Quincke doit faire rechercher les anomalies du complément. La mise en évidence d'un abaissement du taux de C1q permet d'affirmer, en règle, la présence d'une de ces formes secondaires par consommation en excès d'un C1 INH normal mais la normalité du C1q sérique ne permet pas d'éliminer cette éventualité.

- Ailleurs le contexte est différent : aucune néoplasie n'est découverte. Cependant, la révélation d'une néoplasie après plusieurs années d'évolution d'un OAN est une éventualité dans ces formes isolées d'apparition tardive [45]. Dans cette situation, la mise en évidence, en laboratoire spécialisé, d'anticorps sériques spécifiques du C1 inhibiteur permet alors d'affirmer l'existence d'une forme auto-immune [31, 40, 41] et d'éliminer un mécanisme pathogénique paranéoplasique.

LE REGISTRE NATIONAL

Ouvert depuis mars 1988, il permet l'inscription anonyme des malades après recueil de leur consentement par le médecin traitant. Le registre est tenu actuellement dans l'unité d'Allergologie de l'Institut Pasteur (J.L et M.-T. G). A ce jour, nous avons inscrit 182 malades sur un nombre de cas estimé en France de 300 à 400, soit une prévalence de l'ordre de 1/100 000. Les formes héréditaires *de novo* sont le fait de plus d'une famille sur trois : 38 des cas inscrits. Les derniers malades recensés ont bénéficié d'un diagnostic plus rapide (dans les cas répertoriés avant juin 1993, 18 ans séparaient en moyenne les premières manifestations cliniques du moment où le diagnostic était établi) en raison sans doute d'une meilleure connaissance de cette maladie : 4 fois le délai est supérieur à 18 ans mais dans 11 cas il est de 0 à 9 ans (médiane : 4 ans). La perspicacité de deux collègues a permis le diagnostic chez des enfants dès le décours de leur premier œdème et la révélation ensuite de la maladie chez des membres de la famille ayant depuis plusieurs décennies (grands-parents) angio-œdèmes itératifs et crises digestives de type occlusif. Les formes héréditaires par déficit fonctionnel (type II) sont exceptionnelles en France : deux familles seulement sur les 102 inscrites. Pour les sujets recensés sur le registre national, la mortalité est très faible, non liée dans ces cas au déficit en C1 INH.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Beaucoup d'autres causes d'angio-œdèmes peuvent être discutées : allergie alimentaire, de contact ou aéroportée, prise de certains médicaments, trouble généralisé de la perméabilité capillaire et agents physiques. L'absence d'urticaire associée et l'association à des crises digestives occlusives récidivantes sont caractéristiques du déficit en C1 inhibiteur mais ces éléments sémiologiques peuvent manquer : il faut rechercher au moindre doute les anomalies biologiques par le dosage du complément sérique total, de ses fractions C3, C4 et du C1 INH.

L'abaissement du taux sérique du C1 inhibiteur et de celui du C4 est, en permanence, très net, inférieur en règle à 30 à 40 p. cent des valeurs normales dans les formes héréditaires, ce qui permet de le différencier sans trop de difficultés des chiffres observés lors d'un déficit congénital en C4 où le taux du C1 INH est normal et celui du C4 beaucoup moins bas que lors du clivage de cette fraction.

En fait, si la difficulté est initialement d'évoquer le diagnostic dans les formes pauci-symptomatiques ou d'apparition récente, il est bien souvent difficile de dire, une fois le diagnostic établi si la

symptomatologie présentée, en particulier digestive, est bien secondaire au déficit en C1 INH. La valeur de la découverte d'une ascite transitoire souligne l'intérêt de l'échographie en urgence dans les crises atypiques.

Rappelons enfin la contre-indication de l'emploi des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des œstrogènes chez les malades porteurs d'un œdème angioneurotique par déficit en C1 INH.

MÉCANISME

Donaldson a découvert, en 1963, l'élément pathogénique essentiel : le déficit en C1 inhibiteur (C1 INH) [20]. Le C1 INH ($\alpha 2$ glycoprotéine d'origine hépatique), inhibiteur non seulement de la partie initiale de la voie classique du complément mais également de la fibrinolyse, de la coagulation et du système de kinines (fig. 2), est une glycoprotéine de 104 kilodaltons comprenant une partie protéique de 52 kilodaltons avec 478 amino-acides [18]. Il appartient à la famille des protéinases inhibitrices : sa structure est proche de celle de l'antithrombine III, de l' $\alpha 1$ antitrypsine, de l' $\alpha 2$ antiplasmine mais aussi de l'angio-

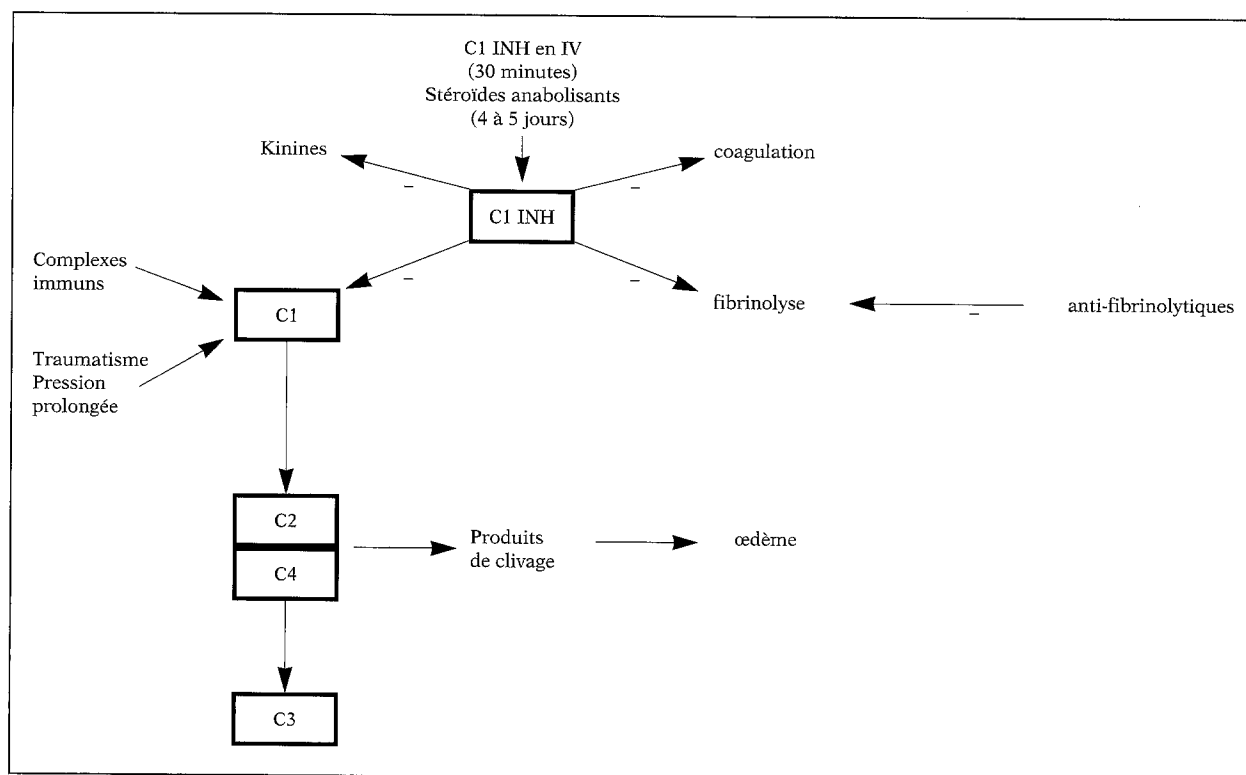


Fig. 2. – Mécanismes pathogéniques de l'OAHN.

tensinogène et de l'ovalbumine (en particulier pour les bases codant pour les amino-acides 219 à 436). Le C1 INH se complexe molécule par molécule avec le C1s mais également avec la plasmine, le facteur XII a, le XI a et la kallicréine. Ainsi, l'activation du facteur de Hageman (XII a) provoque la consommation de C1 INH et favorise la survenue des crises, ce qui permet de comprendre le rôle déclenchant des traumatismes dans la pathogénie de l'OANH.

Dans les formes héréditaires le déficit en C1 INH est quantitatif dans plus de 98 p. cent en France (type I): taux quasi nul en dosage immuno-chimique [35]. Il peut cependant être qualitatif (type II) : la protéine est alors présente en quantité normale ou élevée, du fait d'un catabolisme réduit (46), mais sa fonction est très altérée. Il faut recourir alors au délicat test fonctionnel pour mettre en évidence le déficit en C1 INH : inférieur en règle à 30 p. cent de la norme.

Dans les formes acquises, le type I, lié à la consommation excessive d'un C1 INH normal (lymphomes, néoplasies viscérales [59], certaines infections) [65] est également distingué du type II où des auto-anticorps anti C1 INH réagissent avec le site fonctionnel de la molécule et la prive ainsi de son activité spécifique [41]. Le C1 INH circule alors sous sa forme clivée de poids moléculaire 96 kDa [34]. Les auto-anticorps sont de nature monoclonale ou polyclonale [10]. Leur spécificité a pu être précisée par l'utilisation de peptides ayant une structure identique à celle du site réactif ou des séquences d'acides-amino voisines au sein du C1 INH [31] (tableau I).

Le déficit en C1 INH, héréditaire ou acquis, a pour conséquence une stimulation de la voie classique avec activation permanente du C4 et du C2 dont les produits de clivage peuvent induire un œdème sous-cutané (tableau II).

Pour expliquer le mécanisme de l'œdème, il existe actuellement deux hypothèses :

– pour certains, la bradykinine jouerait un rôle majeur : une activation de la kallicréine, avec consommation de kininogène de haut poids moléculaire a été observée pendant les crises [48] ;

Tableau I – Les causes de déficit en C1 inhibiteur

I) Héréditaires (mode autosomique dominant) :

- type I : anomalie profonde de structure avec déficit de production (ou de sécrétion)
- type II : anomalie ponctuelle du site actif (444e amino-acide ou voisins)

II) Acquises :

- type I : consommation en excès lors de certains lymphomes, néoplasies ou infections
- type II : auto-anticorps dirigés contre le site actif

Tableau II. – Les anomalies du complément lors d'un déficit en C1 inhibiteur, en l'absence de traitement spécifique

<i>CH 50</i> : abaissement lors des crises, normal ou bas en dehors
<i>C1 INH</i> : anomalies présentes même en l'absence de crise
<i>Dosage immuno-chimique</i> : toujours en première intention
. très bas dans type I héréditaire et acquis
. bas, normal ou élevé dans type II héréditaire
. très bas ou légèrement abaissé dans type II acquis
<i>Dosage fonctionnel</i> : difficile à réaliser, rarement indiqué :
. sera toujours effondré
<i>C3-C4</i> :
C3 normal ou très légèrement abaissé,
C4 indosable ou très abaissé, même en l'absence de crise
<i>C2</i> :
taux bas lors des crises, normal ou bas en dehors d'elles
<i>Auto- anticorps anti C1 INH</i> : laboratoire spécialisé
présence IgG, IgM, IgA spécifique type II acquis

– pour d'autres, les produits de clivage du C2 seraient responsables : des peptides actifs sur la perméabilité vasculaire et à activité d'anaphylatoxine ont été isolés à partir du C2 [11].

Toutefois le médiateur responsable de l'œdème n'est toujours pas connu : il est inactivé par la trypsine, contrairement à la bradykinine, ce qui s'inscrit donc contre la première hypothèse.

IMMUNOGÉNÉTIQUE

Des progrès ont été faits récemment dans l'étude des formes héréditaires grâce à la biologie moléculaire et à l'utilisation de sondes capables de repérer au sein du génome d'un individu le gène codant pour la synthèse du C1 INH ; ce gène est localisé sur le chromosome 11 [7, 9]. Ces sondes moléculaires ont ainsi permis d'étudier l'ADN des patients atteints d'OANH, (en particulier de type I). Stoppa-Lyonnet et coll ont découvert dans une famille atteinte d'OANH de type I une modification de l'ADN codant pour la structure du C1 INH. Cette particularité a été retrouvée de manière identique chez tous les membres de cette famille atteints d'OANH (11 cas) ; cette anomalie est absente chez les autres sujets de cette famille (9 cas) ce qui indique un lien entre réarrangement chromosomique et maladie [51]. Dans 8 autres familles avec OANH de type I une anomalie de structure du gène a été établie. Dans aucun de ces cas, l'anomalie (7 délétions et une insertion) n'est identique d'une famille à l'autre, ce qui permet d'exclure un apparemment méconnu [53]. La délétion conduit à un RNA messenger de plus petite taille [5]. Les mutations génétiques peuvent conduire à une altération de la sécrétion ou du

transport cellulaire du C1 INH [56], en particulier celles qui affectent la partie carboxy-terminale de cette protéine [58].

Ainsi l'OANH apparaît comme une affection héréditaire à transmission autosomique dominante, liée à une anomalie du chromosome 11 (partie q11-q13) comportant 17 kbases et correspondant au gène du C1 INH. L'existence de fréquentes séquences répétitives dénommées "ALU" au sein de ce gène est très vraisemblablement à l'origine de certaines délétions ou insertions [52, 6, 7, 9] : un appariement irrégulier de ces deux parties homologues du chromosome 11 pourrait en effet être plus fréquent que dans une autre région et conduire à l'apparition d'un *crossing over* irrégulier après séparation des deux brins d'ADN [19]. Ceci pourrait fournir une explication à la relative fréquence des cas "de novo" observés dans cette affection [55]. La poursuite des investigations avec mise en évidence de mutations ponctuelles par la méthode FAMA décrite par Tosi et Meo à l'Institut Pasteur [57] permet de décrire leurs différentes localisations au sein du gène.

TRAITEMENT

Traitement préventif des crises

Les stéroïdes anabolisants

Spaulding a montré en 1960 que la méthyltestostérone pouvait prévenir les crises chez ces malades [50] mais cet anabolisant n'avait pu être utilisé en raison d'effets secondaires hormonaux importants. Dans une étude à double insu contre placebo Gelfand en 1976 a montré l'effet d'un autre stéroïde anabolisant le danazol à la dose de 600 mg/jour (soit 3 cps/jour) il augmente le taux sérique de C1 INH et du C4, et permet la disparition complète des manifestations cliniques de la maladie (28). Les anabolisants efficaces sont tous alkylés en 17 α . Leur efficacité est certaine mais leur tolérance n'est pas toujours bonne aux doses initialement préconisées ; après quelques mois, même avec le danazol, des phénomènes d'intolérance peuvent apparaître.

En fait, les crises peuvent être prévenues avec une posologie plus réduite (Lagrué), même si l'effet est limité voire nul sur les taux du C4 et du C1 INH. La posologie doit ainsi être établie progressivement sur les données purement 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 [36].

La prolongation du traitement peut cependant faire craindre des complications [32] :

- hépatiques avant tout, dépistées sur l'augmentation des gamma GT, transaminases pouvant traduire une peliose, complication connue des androgènes ;

- rénales beaucoup plus rares révélées par une protéinurie. Dans l'un de nos cas, avec une protéinurie permanente la ponction biopsie rénale a montré une glomérulonéphrite mésangiale sans dépôts ;

- musculaires plus fréquentes à type de myalgies, présentes dans près de la moitié de nos cas. Heureusement peu intenses, elles ont toutefois nécessité l'arrêt de la thérapeutique dans un cas. Une prise de poids de 3 à 10 kg est notée dans plus de 30 p. cent des cas, parfois accompagnée d'une élévation tensionnelle modérée, risque qui doit être surveillé dès la mise en route du traitement préventif ;

- endocriniennes différentes selon le sexe et le dérivé utilisé. Chez la femme en période d'activité génitale, la tolérance du danazol est médiocre, avec des troubles menstruels (oligoménorrhée ou aménorrhée, obligeant parfois à l'arrêt du traitement), et une diminution du volume des seins, une hypertrichose, une raucité de la voix ; par contre, chez les femmes ménopausées, la tolérance est meilleure. Chez l'homme, la tolérance du danazol est bonne à cette posologie ; dans un cas cependant, le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition d'une impuissance qui a disparu après l'utilisation d'un autre dérivé anabolisant. En fait, ces complications sont le fait des formes sévères nécessitant des doses élevées [32]. Dans notre expérience (20 ans pour les cas les plus anciens traités au long cours) les signes d'intolérance sont limités en règle à des myalgies et prises de poids lorsque la dose quotidienne de danazol est inférieure à 100 mg [9].

Autres traitements préventifs

Les antifibrinolytiques inhibent la consommation de C1 INH par la fibrinolyse, mais des doses élevées sont nécessaires et leur tolérance au long cours est médiocre [25, 47]. Ils peuvent être responsables de thromboses veineuses, de douleurs musculaires (risque de nécrose avec élévation du taux des CPK). Leur utilisation est de ce fait très limitée au long cours.

La norgestriénone. Wautier et Caen ont rapporté l'effet favorable de la norgestriénone, progestatif utilisé pour la contraception administrée à la dose de 0,350 mg/j (1 comprimé) chez deux patientes traitées pendant deux ans : les crises disparaissent et les taux de C1 INH et de C4 augmentent, atteignant des valeurs comparables à celles obtenues au terme de six semaines de traitement par dana-

zol à 400 mg/jour [60]. Cet effet net n'a pu être retrouvé chez 6 de nos patientes traitées à la même dose au long cours ou à plus court terme à forte doses [38].

INDICATIONS

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 dans tous les cas d'OANH. De nombreuses formes sont asymptomatiques ou à accès très rares. Dans notre série, seuls 30 malades sur 80 régulièrement suivis ont dû être traités; mais cette proportion varie beaucoup d'une série à l'autre; le degré de gravité et la localisation laryngée des œdèmes ont souvent un caractère familial.

Chez l'enfant, le risque d'effets hormonaux est très grand et les stéroïdes anabolisants ne sont utilisés au long cours qu'en cas de formes d'apparition précoce, avec accès fréquents et localisations laryngées. Chez la petite fille, les risques du danazol sont théoriquement majeurs : ils peuvent, en fait, être actifs à doses faibles (200 à 400 mg par semaine) alors dénués d'effets secondaires.

Chez la femme avant la ménopause, le danazol est efficace, souvent à de faibles doses; la tolérance est souvent mauvaise ; il est alors possible de proposer la norgestriénone seule ou en association avec des doses réduites de danazol. En cas de grossesse, les crises disparaissent le plus souvent si bien que la règle est d'arrêter tout traitement en raison du risque fœtal, celui-ci peut être repris dans les jours précédant l'accouchement. Il faut pouvoir recourir, en cas d'œdème laryngé, au C1 inhibiteur intra-veineux pendant l'accouchement.

Chez la femme ménopausée et chez l'homme, le danazol à faible dose est bien toléré. Son effet antigonadotrope peut cependant être à l'origine d'effets hormonaux chez l'homme (impuissance).

Avant toute intervention chirurgicale (en particulier soins dentaires et surtout intervention ORL), geste traumatisant (fibroscopie, biopsie etc.) ou lors d'une contention par plâtre, un traitement à la dose de 3 comprimés par jour, doit être mis en place pendant les 10 jours précédant l'intervention *dans tous les cas* même dans les formes minimales ou asymptomatiques, étant donné le risque de crise laryngée mortelle (importance médico-légale). De même, il faut traiter les patients, même asymptomatiques, qui voyagent dans des pays où les soins d'urgence risquent d'être aléatoires. La tolérance de ces traitements courts est excellente.

TRAITEMENT DES CRISES D'OANH

Le C1 inhibiteur concentré

L'effet rapporté dès 1980 aux Etats-Unis [27] et en Europe [1] a été confirmé par une étude récente contre placebo en double aveugle tant en prévention des crises que lorsque celles-ci ont débuté : l'amélioration clinique est constatée en moins d'une heure [62]. Ce traitement est disponible en France : il est administré par voie veineuse [37]. Son utilisation a transformé l'évolution des crises graves. Nous avons utilisé cette thérapeutique à 20 reprises. Le produit actif est injecté dans la tubulure d'une perfusion : 3 ampoules de 10 ml de C1 INH (ampoules contenant 500 U immuno*) sont injectées très lentement (5 minutes) 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 immuno, environ 450 mg de protéine active). L'étude sériée du taux des fractions du complément montre l'élévation nette du C1 INH dès la 3^e minute, suivie en quelques heures par une augmentation du C2 et du compte de basophiles, tandis que l'élévation du C4 est plus tardive. Ce traitement est toujours rapidement actif, mais les difficultés rencontrées pour obtenir une quantité suffisante de C1 INH concentré obligent encore à réserver ce traitement aux crises très sévères, mettant en jeu le pronostic vital. La transmission d'une affection par les produits issus de dons du sang est prévenue par le traitement du produit par la vapeur [14]. L'origine humaine du médicament doit être signalée au malade qui doit, selon nous, donner son accord pour l'utilisation de ce médicament d'origine sanguine.

Les anti-fibrinolytiques

Ils ont un effet démontré sur les crises mais cet effet est inconstant et nécessite des doses élevées qui font courir le risque de complications thrombo-emboliques, en particulier avec les formes injectables.

Les glucocorticoïdes

Ils peuvent être particulièrement actifs à condition d'utiliser de fortes posologies (500 à 1000 mg IV de méthylprednisolone).

INDICATIONS

– Pour les *crises légères* ou sous-cutanées : aucun traitement n'est le plus souvent nécessaire, les antifibrinolytiques per os peuvent être actifs, à condition d'être utilisés très précocement.

* Esterasine délivrée pour les pharmacies centrales hospitalières.

– Pour les crises graves digestives ou surtout glottiques, la surveillance en milieu hospitalier (où peuvent être réalisées en urgence intubation, trachéotomie, voire intervention chirurgicale) est indispensable. En fait le traitement repose sur le C1 INH intraveineux qui doit être utilisé dans un service hospitalier muni de moyens d'assistance respiratoire. Les corticoïdes par voie veineuse à dose élevée sont souvent utilisés avec effet rapide.

TRAITEMENT DES FORMES ACQUISES

Les formes liées à la consommation excessive du C1 INH sont améliorées par le traitement de l'affection responsable. celle-ci détermine en règle le pronostic car la consommation du C1 INH est accessible aux traitements par danazol [30] et par C1 INH intraveineux [8, 29].

Le traitement des formes avec auto-anticorps n'est pas codifié. Cicardi a proposé l'utilisation des antifibrinolytiques [17, 12] et Donaldson le cyclophosphamide [22]. Nous avons observé un effet clinique et biologique avec la corticothérapie per os (prednisolone à 0,5 mg/kg/j pendant 1 mois puis doses dégressives jusqu'au seuil de 15 mg/j chez l'un de nos malades ayant ce type de déficit.

CONCLUSION

L'œdème angioneurotique par déficit en C1 inhibiteur 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.

RÉFÉRENCES

1. Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G C, Cicardi M, Marasini B – Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy*, 1980, 44, 299-301.
2. Agostoni A, Cicardi M – Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency : biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine*, 1992, 71, 206-215.
3. Alsenz J, Bork K, Loos M – Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med*, 1987, 316, 1360-1366.
4. Alsenz J, Lambris J D, 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, 1794-1799.
5. Ariga T, Igarashi T, Ramesh N, Parad R, Cicardi M, Davis A E III – Type I C1 inhibitor deficiency with a small messenger RNA resulting from deletion of one exon. *J Clin Invest*, 1989, 83, 1888-93.

6. Bissler J J, Circardi M, Donaldson V H, Gatenby P A, Rosen F S, Sheffer A L, Davis A E III – A cluster of mutations within a short triplet repeat in the C1 inhibitor gene. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91, 9622-9625.
7. Bissler J J, Donaldson V H, Davis A E III – Contiguous deletion and duplication mutations resulting in type 1 hereditary angioneurotic edema. *Hum Genet*, 1994, 93, 265-269.
8. Bork K, Witzke G – Long-term prophylaxis with C1 inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 1989, 83, 677-682.
9. Carter P E, Duponchel C, Tosi M, Fothergill J E – Complete nucleotide sequence for the C1 inhibitor with an unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem*, 1991, 197, 301-308.
10. Chevailler A, Arlaud G, Ponard D, Pernollet M, Carrere F, Renier G, Drouet M, Hurez D, Gardais J – C1-inhibitor binding monoclonal immunoglobulins in three patients with acquired angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97, 998-1008.
11. Cholin S, Gerard N, Strang C J, Davies A E III – Biologic activity of a C2 derived peptide : demonstration of a specific interaction with guinea pig lung tissues. *J Immunol*, 1989, 142, 2401-2404.
12. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Späth P, Agostoni A – Autoimmune C1 inhibitor deficiency : report of eight patients. *Am J Med*, 1993, 95, 169-175.
13. Cicardi M, Agostoni A – Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 1996, 334, 1666-1667.
14. Cicardi M, Mannucci P M, Castelli R, Rumi M G, 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, 209-212.
15. Colten H R – Hereditary angioneurotic edema 1887 to 1987. *N Engl J Med*, 1987, 317, 43-45.
16. Crowder J R, Crowder T R – Five generations of angioneurotic edema. *Arch Intern Med*, 1917, 20, 840-852.
17. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A – Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema : a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93, 870-876.
18. Davis A E III – C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Ann Rev Immunol*, 1988, 5, 595-628.
19. Davis A E III, Aulak K, Parad R B, Stecklein H P, Eldering E, Hack C E, Kramer J, Strunk R C, Bissler J, Rosen F S – C1 inhibitor hinge region mutations produce dysfunction by different mechanisms. *Nature Genet*, 1992, 1, 354-358.
20. Donaldson V H, Evans R R – A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema : absence of serum inhibitor of C1 esterase. *Am J Med*, 1963, 35, 37-44.
21. Donaldson V H, Wagner C J, Davis A E III – An autoantibody to C1-inhibitor recognizes the reactive center of the inhibitor. *J Lab Clin Med*, 1996, 127, 229-232.
22. Donaldson V H, Berstein D I, Wagner C J, Mitchell B H, Scinto J, Bernstein I L – Angioneurotic edema with acquired C1 inhibitor deficiency and auto-antibody to C1 inhibitor : response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Lab Clin Med*, 1992, 119, 397-406.
23. Eck S L, Morse J H, Janssen D A, Emerson S G, Markowitz D M – Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88, 436-439.
24. Frank M M, Gelfand J A, Atkinson J P – Hereditary angioedema : the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med*, 1976, 84, 580-593.
25. Frank M M, Sergent J S, Kane M, Alling D W – Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema : a double-blind study. *N Engl J Med*, 1972, 286, 808-812.
26. Frigas E – Angioedema with acquired deficiency of the C1 inhibitor, a constellation of syndromes. *Mayo Clin Proc*, 1989, 64, 1269-1275.
27. Gadek J E, Hosea S W, Gelfand J A – Replacement therapy in hereditary angioedema : successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med*, 1980, 302, 542-546.
28. Gelfand J A, Sherins R J, Alling D W, Frank M M – Treatment of angioedema with danazol : reversal of clinical and biological abnormalities. *N Engl J Med*, 1976, 295, 1444-1448.

29. Gelfand J A, Boss G R, Lockard Conley C, Reinhart R, Frank M M – Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema : a review. *Medicine*, 1979, 58, 321-328.
30. Hauptmann G, Mayer S – Treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with danazol. *Ann Int Med*, 1977, 87, 577-578.
31. He S, Tsang S, North J, Chohan N, Sim R B, Whaley K – Epitope mapping of C1 inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *J Immunol*, 1996, 156, 2009-2013.
32. Hosea S W, Santaella M L, Brown E J, Berger M, Katusha K, Frank M M – Long-term therapy of hereditary angio edema with danazol. *Ann Intern Med*, 1980, 97, 809-812.
33. Jackson J, Sim R B, Whelan A, Feighery C – An IgG autoantibody which inactivates C1 inhibitor. *Nature*, 1986, 323, 722-724.
34. Jackson J, Sim R B, Whaley K, Feighery C – Autoantibody facilitated cleavage of C1 inhibitor in autoimmune angioedema. *J Clin Invest*, 1989, 83, 698-707.
35. Kramer J, Rosen F S, Colten H R, Rajczyk K, Strunk R C – Transinhibition of C1 inhibitor synthesis in type I hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 1993, 91, 1258-1262.
36. Lagrue G, Laurent J, Intrator L, Branellec A, Sobel A – Traitement prophylactique au long cours de l'œdème angioneurotique héréditaire par les stéroïdes androgènes anabolisants. *Presse Med*, 1986, 15, 143-147.
37. Laurent J, Intrator L, Branellec A, Sobel A, Rahba K, Lagrue G – Œdème angioneurotique héréditaire. Traitement d'une crise digestive pseudo-chirurgicale par le C1 inhibiteur concentré. *Presse Med*, 1987, 16, 762-764.
38. Laurent J, Jamin C, Lagrue G – Œdème angioneurotique héréditaire : la norgestriénone n'est pas active dans tous les cas. *Presse Med*, 1987, 16, 2132.
39. Laurent J, Toulet R, Lagrue G – Ultrasonography in the diagnosis of hereditary angioneurotic edema. *Lancet*, 1988, 1, 761.
40. Malbran A, Hammer C H, Frank M M, Fries L F – Acquired angioedema : observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibiteur. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 81, 1199-1204.
41. Mandle R, Baron C, Roux E, Sundel R, Gelfand J, Aulak K, Davis A E III, Rosen F S, Bing D H – Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an auto-antibody to the reactive center region of C1 inhibitor. *J Immunol*, 1994, 152, 4680-4685.
42. Oberling F, Hauptmann G, Lang J M, Bergerat J P, Mayer G, Batzenschlager A, Hammann B, Gillet B – Déficits acquis de l'inhibiteur de la C1-estérase au cours de syndrome lymphoïdes. *Nouv Presse méd*, 1975, 4, 2705-2708.
43. Osler W – Hereditary angioneurotic edema. *Am J Med Sci*, 1888, 95, 362-367.
44. Postnikoff I M, Pritzker K P H – Hereditary angioneurotic edema : an unusual case of maternal mortality. *J Forensic Sci*, 1979, 24, 473-478.
45. Qasem T, Paterson W D, Jardine G W H, Wild G, Milford Ward A, Large D M – Acquired C1-inhibitor preceding malignant lymphoma by 7 years. *J R Soc Med*, 1991, 84, 628.
46. Quastel M, Harrison R, Cicardi M, Alper C A, Rosen F S – Behavior in vivo of normal and dysfunctional C1 inhibitor in normal subjects and patients with hereditary angioneurotic edema. *J Clin Invest*, 1983, 71, 1041-1046.
47. Sheffer A L, Austen K F, Rosen F S – Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*, 1972, 287, 452-454.
48. Shoemaker L R, Schurman S J, Donaldson V H, Davis A E III – Hereditary angioneurotic oedema : characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol*, 1994, 95, 22-28.
49. Sim T C, Grant J A – Hereditary Angioedema : its diagnostic and management perspectives. *Am J Med*, 1990, 88, 656-664.
50. Spaulding, W B – Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema. *Ann Intern Med*, 1960, 103, 405-409.
51. 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.
52. Stoppa-Lyonnet D, Carter E, Meo T, Tosi M : Clusters of intragenic ALU repeats predispose the human C1 inhibitor locus to deleterious rearrangements. *PNAS Genetics*, 1990, 87, 1551-55.
53. Stoppa-Lyonnet D, Duponchel D, Meo T, Laurent J et al – Recombinational biases in the rearranged C1 inhibitor genes of hereditary angioedema patients. *Am J Hum Genet*, 1991, 49, 1055-1062.
54. Tappeiner G, Hintner H, Wolff K – Reticulate urticarial erythema in hereditary angio-oedema. *Br J Dermatol*, 1980, 102, 621-622.
55. Tosi M, Stoppa-Lyonnet D, Carter P, Meo T – Molecular defects of the C1 inhibitor gene in hereditary angioedema. *Behring Inst Mitt*, 1989, 84, 173-179.
56. Verpy E, Couture-Tosi E, Tosi M – C1 inhibitor mutations which affect intracellular transport and secretion in type I hereditary angioedema. *Behring Inst Mitt*, 1993, 93, 120-124.
57. Verpy E, Biasotto M, Meo T, Tosi M – Efficient detection of point mutations on color-coded strands of target DNA. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91, 1873-1873.
58. Verpy E, Couture-Tosi E, Eldering E, Lopez-Tracasa M, Spath P, Meo T, Tosi M – Crucial residues in the carboxy-terminal end of C1 inhibitor revealed by pathogenic mutants impaired in secretion or function. *J Clin Invest*, 1995, 95, 350-359.
59. Wasserfallen J B, Spaeth P, Guillou L, Pecoud A R – Acquired deficiency in C1-inhibitor associated with signet ring cell gastric adenocarcinoma. *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 95, 124-131.
60. Wautier J L, Caen J P – Norgestriénone, une thérapeutique possible dans l'œdème angioneurotique héréditaire. *Presse Med*, 1986, 15, 2023.
61. Wazières B de, Dupond J L, Hory B, Humbert P, Wendling D, Fest T – L'œdème angio-neurotique héréditaire, une urgence médicale sous-estimée. *Ann Dermatol Venerol*, 1995, 122, 11-15.
62. Waytes A T, Rosen F S, Frank M M – Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med*, 1996, 334, 1630-1634.
63. Weinstock L.B., Kothari T., Sharma R.N., Rosenfeld S.I. – Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterology*, 1987, 93, 1116-1118.
64. Williamson D.M. – Reticulate erythema a prodrome in hereditary angio-edema. *Br J Dermatol*, 1979, 101, 549-552.
65. Zuraw B.L., Altman L.C. – Acute consumption of C1 inhibitor in a patient with acquired C1-inhibitor deficiency syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 88, 908-918.

