

Les œdèmes angioneurotiques (OAN)

Auteur : Docteur Laurence Bouillet¹

Date de création : janvier 2001

Mises à jour : décembre 2002

juin 2003

février 2005

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de médecine interne Pavillon Dominique Villars Unité A, CHU Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. LBouilletClaveyrolas@chu-grenoble.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Définition](#)

[Historique](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Examens biologiques](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Morbidity, mortalité](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthode de diagnostic biologique](#)

[Diagnostic prénatal / conseils génétiques](#)

[Informations pratiques](#)

[Questions non résolues](#)

[Références](#)

Résumé

L'œdème angioneurotique (OAN) est une maladie rare (1/100 000 cas en France pour la forme héréditaire) mais potentiellement grave (risque d'œdème laryngé fatal). C'est un œdème récidivant sous-cutané ou sous-muqueux dont la cause est un déficit en C1Inh (inhibiteur de la fraction C1 du complément). D'un individu à l'autre, les crises peuvent être très différentes mais chez un même individu, elles se reproduisent souvent au même endroit. La localisation des œdèmes est très variée : les membres, la sphère ORL (risque vital), la sphère digestive (la crise ressemble alors à une urgence chirurgicale), etc. Ces œdèmes apparaissent suite à un traumatisme ou à un stress même minime ; ils ne cèdent pas sous corticoïdes ni sous anti-histaminiques. L'OAN peut être héréditaire (transmission autosomique dominante) ou acquis (associé à un syndrome lymphoprolifératif ; existence d'auto anticorps anti-C1Inh). Toute présomption clinique doit conduire à une exploration approfondie du C1Inh (dosage de C3 et C4, dosage pondéral et fonctionnel du C1Inh, immunoblot, recherche d'anticorps anti-C1Inh). Le traitement repose dans les formes héréditaires sur le danazol et l'acide tranexamique ; le concentré de C1Inh (produit dérivé du sang) est réservé aux crises très graves. Le traitement des formes acquises n'est pas codifié.

Mots-clés

Oedèmes angioneurotiques ; angioedèmes ; C1Inh ; Danazol ; concentré de C1Inh

Nom de la maladie et ses synonymes

Oedème angioneurotique
Angioedème

Nom des maladies exclues

Œdème de Quincke allergique
Œdèmes vasomoteurs
Œdèmes histaminiques

Définition

Il s'agit d'un oedème sous-cutané ou sous-muqueux limité durant au moins 12h qui récidive plus ou moins fréquemment. Il est dû à un déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1Inh (inhibiteur de la fraction C1 du complément). L'œdème angioneurotique (OAN) peut être héréditaire ou acquis.

Historique

1882 : première description magistrale par le Dr Von Quincke
1917 : Crowder et Crowder montrent que l'OAN héréditaire est transmis sur un mode autosomique dominant
1963 : Donaldson et Evans montrent qu'il est lié à un déficit quantitatif ou qualitatif en la protéine C1Inh (inhibiteur de la fraction C1 du complément)
1972 : premier cas publié d'OAN acquis dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif
1976 : l'efficacité du Danazol dans l'OAN est montrée dans une étude en double aveugle
1986 : le gène de C1Inh est identifié sur le chromosome 11
1986 : premier cas d'OAN acquis par présence d'un anticorps anti-C1Inh
1998 : la bradykinine semble être le médiateur principal de l'angioedème
2002 : Modèle animal de l'angioedème héréditaire réalisé par le Pr Davis (souris)
2004: Premier essai thérapeutique avec un inhibiteur de la kallikreine et un antagoniste du récepteur de la bradykinine

Critères diagnostiques

Les différents œdèmes angioneurotiques (héréditaire de type I et II, acquis de type I ou II, médicamenteux) ont la même symptomatologie mais des caractéristiques biologiques et une prise en charge thérapeutique différentes. Il y a souvent un retard important de diagnostic, le diagnostic d'OAN héréditaire n'est posé en moyenne que 7 à 12 ans après la première crise. Dans ce cas une prise en charge familiale doit être prévue, avec un dépistage même chez les sujets asymptomatiques. Les OAN acquis peuvent révéler une pathologie grave (néoplasies, hémopathies). Le diagnostic d'angioedème héréditaire repose sur des critères diagnostiques précis qui ont été

validés par le groupe européen de recherche sur l'angioedème héréditaire. (Cf. tableau 1)

Tableau 1 : critères diagnostiques de l'angioedème héréditaire

Critères cliniques	Critères biologiques
<u>Majeurs</u>	
1. Angioedème limité, sans 50% du taux normal ; dosage fait sur urticaire associé, 2 prélèvements distincts, chez une récidivant fréquemment et durant au moins 12h	1. Concentration du C1Inh inférieure à 50% du taux normal ; dosage fait sur 2 prélèvements distincts, chez une personne âgée d'au moins 1 an
2. Douleur abdominale récurrente sans étiologie claire organique et dosage fait sur 2 prélèvements distincts, chez une personne âgée d'au moins 1 an	2. Activité fonctionnelle de C1Inh inférieure à 50% du taux normal ; dosage fait sur 2 prélèvements distincts, chez une personne âgée d'au moins 1 an
3. Œdème laryngé récurrent	3. Mutation détectée sur le gène du C1Inh altérant sa synthèse et/ou sa fonction
<u>Mineurs</u>	
Histoire d'œdème récurrent et/ou de douleur abdominale récurrente et/ou d'œdème laryngé récurrent	familiale

Le diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire est posé si le patient présente au moins un critère clinique majeur et un critère biologique.

Examens biologiques

Les examens biologiques de première intention indispensables sont : le dosage des C3, C4, le dosage pondéral de C1Inh et l'analyse fonctionnelle de C1Inh. Un bilan biologique approfondi doit être effectué chez tout patient suspect d'OAN avec un dosage pondéral et fonctionnel de C1Inh, un immunoblot anti-C1Inh et une recherche d'anticorps anti-C1Inh.

Incidence

C'est une maladie orpheline, l'OAN héréditaire a une prévalence de 1/100 000 soit 350 personnes environ en France et 10 000 à 50 000 en Europe. Pour l'OAN acquis, seule une cinquantaine de cas ont été publiés dans la littérature depuis 1972.

Description clinique

Le tableau clinique peut être très différent d'un patient à l'autre même s'ils sont de la même famille, l'OAN se présente soit sous forme:
1- d'œdème sous cutané ou sous muqueux blanc, mou, non prurigineux qui survient par crises et qui dure 3 à 5 jours, avec souvent une zone de prédilection pour chaque patient. Ces œdèmes ne répondent à un traitement ni par corticoïdes ni par anti-histaminiques ;

Les événements déclenchants sont : tout traumatisme même minime, tout stress, certains épisodes de la vie génitale chez la femme.

2- de crises douloureuses abdominales mimant une urgence chirurgicale (douleur intense, contracture, occlusion...)

Morbidité, mortalité

- Il existe un risque vital en cas d'œdème atteignant la sphère ORL (25% de mortalité en cas d'œdème laryngé non traité à temps);
- on estime que 14 à 34% des patients ont eu une laparotomie blanche pour une crise douloureuse abdominale;
- presque un patient sur deux a été hospitalisé au moins une fois pour une crise d'OAN;
- on dénombre jusqu'à 144 jours par an d'indisposition (suivant les patients) responsables d'absentéisme professionnel et de syndrome dépressif.

Mode de prise en charge incluant les traitements

Prise en charge

Les personnes atteintes d'OAN doivent consulter le plus précocement possible des référents biologistes et cliniciens, elles doivent s'assurer que la pharmacie de l'hôpital le plus proche du lieu de résidence dispose de concentré de C1Inh (Estérasine^R, laboratoire Baxter).

Les patients ayant un risque élevé d'œdème laryngé doivent avoir à domicile du concentré C1Inh.

L'information du patient sur sa maladie et sur les traitements ainsi que son implication par le biais de port de carte ou d'adhésion à des associations sont primordiales.

Traitement

1- L'OAN héréditaire

Traitement de fond en cas de crises fréquentes et/ou graves (œdème touchant la sphère ORL)

- Danazol (augmente la synthèse de C1Inh) : 50 à 600mg/j en fonction de la réponse clinique (après avoir éliminé les contre indications). La dose minimale cliniquement efficace doit toujours être recherchée. Le traitement nécessite une surveillance hépatique bi annuelle, une surveillance biologique n'est pas nécessaire.

- Acide tranexamique : 3 à 8 g/j en 3 à 4 prises (après avoir éliminé les contre indications)

Traitement des crises modérées

- Danazol : 200 mg/8h

- Acide tranexamique: 1 à 2 g toutes les 4 heures.

Traitement des crises sévères avec risque vital

Il faut procéder à une hospitalisation en unité de soins intensifs avec administration de concentré de C1Inh (Estérasine) à raison de 25U/kg. Ce traitement est efficace dès la première 1/2h qui suit l'injection. Cependant, il a des limites dues au fait que c'est un produit dérivé du sang. Un relais par administration décroissante de Danazol est nécessaire (600mg/j pendant 8 jours puis 400mg/j pendant 8 jours puis 200mg/j pendant 8 jours, puis arrêt ou reprise de la dose habituelle de Danazol si le patient était déjà traité).

Traitement prophylactique

Toute intervention (même sans anesthésie) doit être programmée y compris les soins dentaires. Une hospitalisation d'au moins 24h, avec prise de Danazol 600mg/j pendant les 5 à 10 jours précédents l'intervention doit être envisagée. Le contrôle du taux de C1Inh est nécessaire avant l'intervention et le traitement doit être poursuivi à la même dose 3 jours après.

En cas d'intervention urgente, il faut donner de l'Estérasine à raison de 25 U/kg

2- L'OAN acquis

- Type I : Acide tranexamique, Danazol. Le traitement de la maladie associée est primordial et permet de contrôler l'angioedème.

- Type II : acide tranexamique, danazol, corticoïdes, cyclophosphamides, échanges plasmatiques, traitement de la maladie associée.

- Médicamenteux: éviction définitive du médicament.

Le concentré C1Inh peut être efficace mais à des doses plus élevées que celle utilisées dans les formes héréditaires.

3- Médicaments contre-indiqués

Dextrans, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II, acétate de cyproterone (pilule Diane 35^R), Androcur^R, Il faut éviter les injections en intra musculaire.

Les pilules oestroprogestatives ne sont pas recommandées; il faut leur préférer les pilules uniquement à base de progestatifs.

4- Cas de l'enfant

Environ 50 à 75% des enfants ont leur première crise avant l'âge de quinze ans.

Les enfants peuvent avoir d'importantes douleurs abdominales. Près de 50% des filles ont un nombre plus important de crises après la puberté.

Les traitements sont similaires à ceux de l'adulte, c'est à dire :

L'acide tranexamique : 20 à 30 mg/kg/jour pour le traitement chronique et 10 mg/kg toutes les 6 heures en cas de traitement de la crise.

Danazol : 100-400 mg/semaine et en cas de traitement prophylactique : Danazol 10mg/kg par jour avant l'intervention.

5- Cas de la femme

Contraception : Les pilules progestatives et le stérilet sont bien tolérés. Les pilules oestroprogestatives aggravent l'OAN dans presque tous les cas.

Les règles aggravent l'OAN dans 40% des cas alors que la ménopause l'améliore dans 31% des cas.

La grossesse aggrave l'OAN dans 35,7% des cas et l'améliore dans 27%. Il y'a à peine 7,8% de crise durant ou juste après l'accouchement. L'accouchement par voie naturelle accompagné d'une péridurale est tout à fait possible.

L'acide tranexamique peut être proposé après le premier trimestre de grossesse; le Danazol doit être évité.

Le concentré de C1Inh doit être présent dans la salle d'accouchement, il doit être administré en cas de césarienne ou de crise durant le travail.

Il n'y a pas plus d'évènement gynécologique que dans la population générale (avortement, cancers, etc.). La fertilité est normale.

Etiologie

Classification

1. L'OAN héréditaire est de transmission autosomique dominante, tous les individus atteints sont donc hétérozygotes exclusifs. Il survient surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune (20-40 ans) et peut se présenter sous deux formes :

- le type I ; qui représente 85% des cas, il est dû à un défaut de synthèse du C1Inh (taux abaissé de C1Inh) ;

- le type II présent dans 15% des cas est dû à une anomalie fonctionnelle du C1Inh (taux normal de C1Inh mais baisse de l'activité fonctionnelle de C1Inh).

2. L'OAN acquis survient surtout chez les personnes de plus de 50 ans, il peut être induit par trois causes :

- le type I dû à une consommation excessive du C1Inh qui conduit à une hyperactivation de la voie classique du complément par des complexes immuns circulants par exemple (dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif, d'une maladie auto-immune ...) ;

- le type II dont la cause est une neutralisation du C1Inh par un auto anticorps.

3- L'OAN à œstrogène dépendant

Un angioedème peut apparaître avec un traitement à l'œstrogène (pilule contraceptive ou traitement hormonal substitutif)

4- L'OAN dû à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

L'incidence est de 1-3/1000 utilisateurs par an), un OAN peut également apparaître avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Physiopathologie

Le C1Inh (seul inhibiteur connu de C1), contrôle la voie classique du complément, la phase contact de la coagulation et la cascade fibrinolytique. Il inhibe à 90% le facteur XII et à 42% la kallikréine et la plasmine.

En cas de déficit, tout traumatisme endothélial activera en excès la phase contact de la coagulation et la voie classique du complément et libérera une grande quantité de bradykinine et de substances kinine-like qui déclencheront l'œdème.

Méthode de diagnostic biologique

Le dosage pondéral de C1Inh doit être fait sur un sérum (prélèvement tube sec). Il existe 3 techniques: l'immuno-diffusion radiale, l'électro-immuno-diffusion et la néphélométrie.

Le dosage fonctionnel de C1Inh se fait par mesure de l'activité inhibitrice de C1Inh vis à vis de C1s, il s'agit d'un test cinétique mis au point dans le laboratoire d'Immunologie de Grenoble, pratiqué sur un plasma de type citrate ou EDTA. D'autres dosages peuvent être réalisés avec d'autres substrats, ils existent sous forme de kits vendus par Immuno, The binding site, Quidel, etc.

L'analyse de la protéine C1Inh se fait par électrophorèse verticale sur un gel de polyacrylamide SDS-PAGE. Un immunoblot C1Inh est ensuite réalisé. On peut ainsi distinguer les formes natives (et donc fonctionnelles) de C1Inh de grands poids moléculaire PM = 105 kDa de celles coupées (non fonctionnelles) de PM = 95 kDa ou de celles complexées avec C1s.

La recherche d'anticorps (Ac) anti C1Inh repose sur un test ELISA. Le résultat est positif ou négatif; le taux d'Ac n'est pas mesuré car il n'a pas d'intérêt clinique; en effet, il a été montré que ce taux n'est pas corrélé à l'intensité de la maladie.

Le diagnostic génétique est en cours d'évaluation à l'Institut Pasteur par l'équipe du Dr Tosi.

Diagnostic prénatal / conseils génétiques

Pour les OAN héréditaires, des études génétiques sont en cours. Les mutations sont nombreuses, on découvre presque une mutation différente par famille. (plus de 300 mutations à ce jour)

En cas de naissance d'un enfant issu de parent atteint, il n'y a pas lieu de faire d'études génétiques prénatales. Il n'y a pas lieu non plus de faire un dosage du C1Inh sur le sang du

cordons car le taux de C1Inh n'est maximal qu'après le 6ème mois de vie.

Pour savoir si un enfant est atteint il faut donc faire une exploration du C1Inh après le 6ème mois.

Questions non résolues

- Les études génétiques progressent beaucoup et aideront probablement à mieux comprendre les grandes variétés de tableaux cliniques

- La prise en charge thérapeutique n'est pas idéale; les traitements existants ont des effets secondaires importants. De nouveaux traitements seraient souhaitables ; la piste des antagonistes des récepteurs de la bradykinine et des inhibiteurs de la kallikréine est séduisante.

- Les OAN acquis sont mal connus; il n'existe aucun protocole thérapeutique bien défini.

References

Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fay K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Fust G, Giacomelli R, Groner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmar L, Kaposi PN, Karadi I, Kitzinger A, Kollar T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-

Saguer I, Monnier N, Nagy I, Nemeth E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Spath PJ, Szendei G, Takacs E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3 Suppl):S51-131.

Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology*. 2003;206:106-9.

Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Non-histaminic angioedema management: diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid] *Rev Med Interne*. 2004 Dec;25(12):924-6. French.

Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology*. 2003;206:106-9.

Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. L'angio-oedème non allergique : mise au point *Rev Med Interne*. 2002 Jun; 23:533-41.

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