



**HAL**  
open science

## Angioédèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur : recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge

D. Gobert, L. Bouillet, G. Armengol, P. Coppo, F. Defendi, A. Du-Thanh, G.  
Hardy, N. Javaud, P.-Y. Jeandel, D. Launay, et al.

### ► To cite this version:

D. Gobert, L. Bouillet, G. Armengol, P. Coppo, F. Defendi, et al.. Angioédèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur : recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41 (12), pp.838-842. 10.1016/j.revmed.2020.06.010 . hal-03191286

**HAL Id: hal-03191286**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03191286v1>**

Submitted on 7 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Angioedèmes par déficit acquis en C1 inhibiteur :

### Recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge

#### *Acquired angioedema due to C1inhibitor deficiency: CREAK's recommendations for diagnosis and treatment*

D. Gobert<sup>a</sup>, L. Bouillet<sup>b</sup>, G. Armengol<sup>c</sup>, P. Coppo<sup>d</sup>, F. Defendi<sup>e</sup>, A. Du-Thanh<sup>f</sup>, G. Hardy<sup>g</sup>, N. Javaud<sup>h</sup>, P. Jeandel<sup>i</sup>, D. Launay<sup>j,k,l</sup>, V. Panayotopoulos<sup>a</sup>, F. Pelletier<sup>m</sup>, I. Boccon Gibod<sup>b</sup>, O. Fain<sup>a</sup> et les membres du centre de reference et d'étude des angioedèmes à kinine (CREAK)

- a. Sorbonne Université, service de médecine interne, hôpital Saint Antoine (AP-HP), 75012 Paris, France
- b. Université Grenoble Alpes, centre national de référence des angioedèmes (CREAK), service de médecine interne, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble
- c. Rouen University Hospital, Department of Internal Medicine, Rouen, France
- d. Sorbonne Université, service d'hématologie, hôpital Saint Antoine (AP-HP), 75012 Paris, France
- e. Laboratoire d'immunologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- f. Univ Montpellier, département de dermatologie, CHU de Montpellier, Montpellier
- g. UM Génétique Moléculaire : Maladies Héréditaires et Oncologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- h. Université Paris Diderot, service des urgences, hôpital Louis Mourier (AP-HP), Colombes
- i. Université Côte d'Azur, service de médecine interne, CHU de Nice, Nice
- j. Univ. Lille, U995 - LIRIC - Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France
- k. INSERM, U995, F-59000 Lille, France
- l. CHU Lille, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-59000 Lille, France
- m. Unité d'Allergologie, service de Dermatologie, CHU de Besançon, Besançon

Auteur correspondant : [delphine.gobert@aphp.fr](mailto:delphine.gobert@aphp.fr); téléphone 0033171970064

Mots clé : angioedème bradykinique, déficit acquis en C1-inhibiteur, angioedème acquis, C1-inhibiteur

## Résumé

Les angioœdèmes par déficit acquis en C1 inhibiteur représentent une entité rare au sein des angioœdèmes bradykiniques. Ils diffèrent des formes héréditaires essentiellement par le terrain, car ils surviennent chez des sujets âgés de 60 ans en moyenne, et sont, le plus souvent, associés à une hémopathie lymphoïde B de bas grade ou à une gammopathie monoclonale.

Leur diagnostic repose sur la survenue d'au moins un épisode d'angioœdème durant plus de 24 heures et sur la diminution de C1 inhibiteur fonctionnel. Une baisse du C1q est présente dans 90 % des cas et un anticorps anti C1 inhibiteur chez 50% des patients.

Le traitement des crises sévères repose sur l'icatibant ou les concentrés de C1 inhibiteur. Le traitement préventif, indiqué en cas de crises fréquentes, nécessite le traitement de l'hémopathie associée le cas échéant. En l'absence de pathologie associée ou d'indication hématologique, l'acide tranexamique ou le danazol sont des options à envisager en l'absence de facteur de risque de thrombose, et le rituximab peut être proposé en cas d'échec. La place des inhibiteurs de la kallikréine est à définir dans cette indication.

## Abstract

*Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency are a rare and peculiar entity among bradykinin angioedema. They occur in subjects over 60 years old in average and are mostly associated to B-cell lymphoid hemopathy or monoclonal gammopathy.*

*The diagnosis relay on at least one angioedema, lasting more than 24 hours, and diminution of functional. Low C1q is observed in 90% of patients, and an anti C1 inhibitor antibody associated in 50% of patients.*

*Treatment of severe attacks relay on icatibant or C1 inhibitor concentrates. Long term prophylaxis, in patients with frequent attacks, will require the treatment of associated hemopathy if any. In case of idiopathic angioedema or without haematological indication to treatment, tranexamic acid and danazol can be used, if no thrombophilia; and rituximab may be proposed in case of failure. Inhibitors of kallikrein must be evaluated in these situations.*

Les angioœdèmes bradykiniques peuvent être héréditaires (AOH) ou acquis (AOA). La forme héréditaire, de transmission autosomique dominante, est rare, avec une incidence de 1 / 50.000. Une étude récente estime à 1500 le nombre de patients atteints en France (A. Mahr, données non publiées). Qu'ils soient héréditaires ou acquis, les angioœdèmes bradykiniques partagent les mêmes caractéristiques cliniques : épisodes répétés d'œdèmes sous-cutanés ou muqueux, indolores, non prurigineux, spontanément résolutifs en 48 à 72 heures en moyenne. La fréquence des épisodes varie selon les individus, sans qu'un facteur déclenchant (traumatismes locaux, inflammation, facteurs hormonaux) soit toujours identifié. Outre leur caractère affinant ou handicapant lorsqu'ils siègent sur le visage ou les extrémités, ils représentent un risque vital en cas de localisation linguale ou laryngée, et occasionnent des syndromes pseudo-occlusifs douloureux lorsqu'ils atteignent la muqueuse intestinale. Les angioœdèmes bradykiniques doivent être distingués des angioœdèmes histaminiques qui sont bien plus fréquents, majoritairement non allergiques, appartenant au spectre de l'urticaire chronique, et qui, cliniquement, sont plus fugaces, associés à une urticaire superficielle dans 40% des cas, et répondent habituellement aux antihistaminiques (1).

Sur le plan physiopathologique (Figure 1), plusieurs mécanismes sont décrits, aboutissant tous à une libération excessive en bradykinine, peptide vasodilatateur puissant (2). C1-Inhibiteur (C1-INH) constitue le principal régulateur de la production de bradykinine.

On distingue ainsi (Tableau 1) :

- les angioœdèmes à C1-INH normal qui peuvent être héréditaires - par mutation activatrice des gènes du facteur XII, du plasminogène ou sans mutation retrouvée - ou acquis, notamment les angioœdèmes associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). En effet l'enzyme de conversion de l'angiotensine est la principale enzyme responsable du catabolisme de la bradykinine.

- les angioœdèmes par déficit en C1-INH. Ce déficit est le plus souvent héréditaire, lié à une mutation inactivatrice du gène *SERPING1*, codant pour C1-INH, pouvant induire soit un défaut de synthèse de la protéine (AOH de type 1) soit la production d'une protéine non fonctionnelle (AOH de type 2). Le déficit peut également être acquis.

Les angioœdèmes par déficit acquis en C1-INH sont rares : 100 cas répertoriés dans une étude rétrospective sur 25 ans en France (3). Ils surviennent habituellement chez des sujets âgés de plus de 40 ans, sans antécédent familial d'angioœdème, et sont généralement associés à une hémopathie lymphoïde B de bas grade – particulièrement les lymphomes de la zone marginale - ou à une

gammopathie monoclonale – le plus souvent de signification indéterminée (GMSI)(3,4). Le dosage de C1-INH pondéral est abaissé, son activité toujours diminuée. Cette diminution peut être due à une consommation excessive de C1-INH par les cellules tumorales, ou liée à la présence (50% des cas) d'un anticorps anti-C1-INH (5) (Figure 2). Sur le plan thérapeutique, outre les traitements symptomatiques qui sont identiques à ceux employés dans l'AOH, le traitement de l'hémopathie associée peut guérir l'angioedème (3,6,7). La situation est plus complexe quand il n'existe pas d'indication à traiter l'hémopathie (lymphome de bas grade, GMSI).

Nous présentons ici des recommandations, élaborées par le centre de référence et d'étude des angioedèmes à kinine (CREAK), pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de ces angioedèmes par déficit acquis en C1-INH.

## 1. Diagnostic d'un angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur

### 1.1. Critères diagnostiques clinico- biologiques

Le diagnostic d'angioedème acquis par déficit en C1-INH est habituellement évoqué chez un sujet âgé de plus de 40 ans, sans antécédents familiaux d'angioedème bradykinique, qui a présenté au moins un épisode d'angioedème (localisé, transitoire) ayant duré plus de 24 heures. La durée et la localisation des angioedèmes (face, langue, larynx, organes génitaux externes, membres, crises douloureuses abdominales) sont identiques à celles des AOH. Ils peuvent être déclenchés par un traumatisme, même modéré, ou survenir sans cause évidente. L'inefficacité d'un traitement préventif des angioedèmes par des antihistaminiques au long cours, à une posologie qu'on peut augmenter jusqu'à 4 fois la dose de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), est un argument clinique fort en faveur d'un mécanisme bradykinique. Cependant une confirmation biologique est indispensable pour affirmer le diagnostic d'angioedème acquis. L'activité fonctionnelle globale du complément (CH50) et le C4 sont effondrés ; en cas de forme héréditaire C4 et CH50 sont bas mais rarement effondrés.

Le diagnostic est fortement suspecté si :

- Le dosage de C1-INH fonctionnel est inférieur à 50% de sa valeur théorique (sur 2 dosages différents). Ces dosages seront effectués dans un des laboratoires de référence (en France, le laboratoire d'immunologie du centre hospitalier de Grenoble <https://biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens> ou celui de l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris

<http://www.hegp.fr/webbio/index.php/immunologie>). Le dosage de C1-INH antigénique (ou pondéral) est habituellement abaissé.

- Le dosage du C1q est abaissé ; ceci est observé dans 90% des cas, alors qu'il est habituellement normal dans les formes héréditaires. Les anticorps anti-C1q sont absents.

La recherche d'un anticorps anti-C1-INH est positive (50% des cas). En l'absence d'anticorps anti-C1-INH, la recherche de mutation sur le gène *SERPING1* est utile. Cependant l'absence de mutation ne suffit pas pour conclure à une forme acquise ; en effet, 5 à 10% des AOH avec déficit en C1-INH n'ont pas de mutation identifiée.

## 1.2. Bilan étiologique

La recherche d'une hémopathie B de bas grade, et en particulier d'un lymphome de la zone marginale, et d'une gammapathie monoclonale doit être systématique. Il peut s'agir d'une hémopathie lymphoïde associée à un syndrome tumoral ou, le plus souvent, caractérisée uniquement par une population clonale sanguine isolée (avec ou sans hyperlymphocytose), détectée par le phénotypage lymphocytaire (Tableau 2). Quelques rares cas d'association à des cancers solides et à des pathologies auto-immunes ont été décrits, dont le lien de causalité est discutable. Le Tableau 3 présente les examens à réaliser au diagnostic et annuellement, en parallèle du suivi spécifique d'une hémopathie lymphoïde.

Lorsqu'une hémopathie caractérisée est mise en évidence de manière concomitante au diagnostic d'angioedème par déficit en C1-INH, la recherche d'une mutation associée aux AOH n'est pas nécessaire ; la présence isolée d'un pic monoclonal ne doit pas faire écarter la recherche d'une mutation *SERPING1*, sauf en présence d'anticorps anti-C1-INH.

## 2. Prise en charge thérapeutique

Les mêmes modalités thérapeutiques que celles utilisées dans la forme héréditaire (AOH) sont applicables aux déficits acquis en C1-INH (AOA).

Il est recommandé d'éviter ou d'arrêter tout médicament majorant le risque de survenue d'un angioedème bradykinique : œstrogènes, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et à un moindre degré les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2). Les gliptines, les

inhibiteurs de mTor, le racécadotril peuvent également favoriser la survenue d'angioedèmes bradykiniques, mais uniquement en association aux IEC.

Il n'y a aucune indication à un traitement antihistaminique ni à une corticothérapie, qui sont inefficaces sur les angioedèmes bradykiniques, tant en cas de crise qu'en traitement prophylactique.

### 2.1. Traitement des crises d'angioedème

En cas de crise modérée, en l'absence de critère de gravité (Cf crise sévère) ou de gêne fonctionnelle significative, l'abstention thérapeutique est possible, mais la surveillance est nécessaire.

En cas de crise sévère (atteinte extensive de la face, de la langue, du larynx, douleurs abdominales) il faut administrer en urgence un traitement par icatibant (Firazyr®) 30 mg par voie sous cutanée, ou par concentrés de C1-INH par voie intraveineuse : Cinryze® ou Berinert® à la dose de 20 UI/kg (produits dérivés du sang) (3,6), Ruconest® (C1-INH recombinant) à la dose de 50 UI/kg (dose maximale 4200 UI) (7). Le traitement doit être administré le plus tôt possible après le début de la crise pour une efficacité optimale.

Les patients doivent être informés des facteurs déclenchant les crises et des modalités thérapeutiques. Tout patient diagnostiqué doit avoir une carte de maladies rares et disposer à domicile de 2 ampoules d'icatibant. L'apprentissage de l'auto-injection d'icatibant est fondamental.

### 2.2. Prophylaxie avant un geste invasif

Les traumatismes physiques sont des facteurs déclenchants bien décrits des épisodes d'angioedème. Aussi il est recommandé d'administrer un traitement préventif par concentrés de C1-INH dans les 1 à 6 heures précédant un geste invasif risquant de provoquer un œdème sévère par sa localisation laryngée ou linguale : endoscopie bronchique ou digestive, intubation oro-trachéale, intervention chirurgicale, chirurgie dentaire. La posologie préconisée est alors la suivante : 20 UI/kg de Berinert® ou de Cinryze®, ou 50 UI/ kg de Ruconest (8).

### 2.3. Traitement prophylactique

Il n'est indiqué qu'en cas de survenue de plus de 3 crises par mois, notamment de crises sévères (atteinte extensive de la face, de la langue, du larynx, douleurs abdominales) ou répondant mal au traitement par icatibant.

### 2.3.1. En l'absence d'hémopathie associée :

En cas de survenue de crises fréquentes (cf supra) il est licite d'envisager un traitement prophylactique, dont l'efficacité et la tolérance seront à évaluer à 3 mois avant d'envisager leur poursuite à plus long terme. Plusieurs traitements suspensifs peuvent être proposés, selon le terrain, la réponse thérapeutique et la gravité des crises (Figure 3) :

- Le danazol (en l'absence d'antécédent ou de facteurs de risque de thrombose, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de cancer de la prostate) : la posologie minimale efficace devra être recherchée, au maximum 200 mg par jour ;
- L'acide tranexamique (en l'absence d'antécédent ou de facteurs de risque de thrombose incluant cancer ou lymphome) : 1 gramme 2 à 3 fois par jour ;
- Les concentrés de C1-INH par voie intraveineuse : Cinryze® 20 UI/kg 2 fois par semaine. Berinert® et Ruconest® n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché en prophylaxie sur le long terme mais peuvent être administrés si besoin, respectivement à 20 UI/kg et 50 UI/kg 2 fois par semaine ;
- Un traitement par rituximab peut être proposé chez les patients, spécialement chez les sujets ayant un anticorps anti-C1-INH, après avis du centre de référence local voire validation en RCP nationale ([http://www.marih.fr/website/rcp\\_angioedemes\\_a\\_kinines.html](http://www.marih.fr/website/rcp_angioedemes_a_kinines.html)) ; en cas de rechute l'intérêt d'un nouveau traitement ou d'un traitement d'entretien par rituximab, voire la possibilité d'associer d'autres molécules en fonction de l'isotype de l'anticorps anti-C1-INH est à discuter au cas par cas ;
- Le lanadelumab (Takhzyro®), anticorps monoclonal anti-kallicréine, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour les formes héréditaires à la dose de 300 mg tous les 15 jours par voie sous cutanée, devra être évalué dans cette indication.

Quel que soit le traitement administré, il doit faire l'objet d'une évaluation clinique tous les 3 à 6 mois (efficacité, tolérance) et d'une évaluation biologique au moins annuelle (voir Tableau 4).

### 2.3.2. En cas d'hémopathie associée :

Le traitement de l'hémopathie devra être entrepris selon les recommandations hématologiques : il s'agit le plus souvent d'un lymphome de la zone marginale splénique ou médullaire, pour lequel la splénectomie ou la monothérapie par anticorps monoclonal anti CD20 (par exemple rituximab par voie intraveineuse à 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pendant 4 semaines) peuvent être proposés.



Le traitement de l'hémopathie est le plus souvent efficace sur l'angioedème : ainsi, si les crises d'angioedème restent fréquentes (plus de 3 par mois) malgré un traitement prophylactique par danazol (voir 2.3.1) administré pendant au moins 3 mois, il faut proposer le traitement de l'hémopathie quel que soit son stade.

#### Conclusion

Les angioedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur sont rares et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. En France, grâce au registre national de cette maladie créé dans le cadre du CREAK, ils sont de mieux en mieux identifiés et caractérisés. L'éducation des patients dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique, la mise à disposition à domicile des traitements spécifiques des crises, l'apprentissage de l'auto-administration des traitements sont indispensables. Tout malade diagnostiqué doit être adressé à un centre de référence du CREAK afin de bénéficier d'une prise en charge individualisée et être inclus dans le registre national.

#### Conflits d'intérêt

DG, IB-G, ADT, GA, P-YJ, FP : interventions ponctuelles : activités de conseil : Laboratoire Shire-Takeda

LB (IBG ?) : interventions ponctuelles : activités de conseil : Laboratoires Shire-Takeda, Pharming, Biocryst, Behring

OF : : interventions ponctuelles : activités de conseil : Laboratoires Shire-Takeda et CSL Behring

DL : : interventions ponctuelles : activités de conseil : Laboratoires Actelion, GSK, Octapharma, Pfizer, CSL Behring et Shire-Takeda

OF, ADT, LB : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal Biocryst

#### Remerciements

A tous les membres du CREAK

Commenté [dg1]: Faut il les citer tous ?

#### Références :

1. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. Lancet Lond Engl. 4 févr 2012;379(9814):474-81.

2. Zeerleder S, Levi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med*. 2016;48(4):256-67.
3. Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Frémeaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*. août 2016;95(33):e4363.
4. Castelli R, Wu MA, Arquati M, Zanichelli A, Suffritti C, Rossi D, et al. High prevalence of splenic marginal zone lymphoma among patients with acquired C1 inhibitor deficiency. *Br J Haematol*. 2016;172(6):902-8.
5. Wu MA, Castelli R. The Janus faces of acquired angioedema: C1-inhibitor deficiency, lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Chem Lab Med CCLM [Internet]*. 12 janv 2015
6. Bork K, Staubach-Renz P, Hardt J. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: spectrum and treatment with C1-inhibitor concentrate. *Orphanet J Rare Dis*. 13 mars 2019;14(1):65.
7. Manson AL, Dempster J, Grigoriadou S, Buckland MS, Longhurst HJ. Use of recombinant C1 inhibitor in patients with resistant or frequent attacks of hereditary or acquired angioedema. *Eur J Dermatol EJD*. févr 2014;24(1):28-34.
8. Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Lond Engl*. 30 sept 2017;390(10102):1595-602.

Tableau 1. Les différents types d'angioedème bradykinique et leurs caractéristiques biologiques

	Angioedème à C1-INH bas				Angioedème à C1-INH normal	
	Héréditaire		Acquis		Héréditaire (ex- « type 3 »)	Acquis médicamenteux (IEC)
	Type 1	Type 2	Sans Ac anti- C1-INH (ex- « type 1 »)	Avec Ac anti-C1-INH (ex- « type 2 »)	-	-
<b>C1-INH pondéral</b>	bas	normal	bas	bas	normal	normal
<b>C1-INH fonctionnel</b>	bas	bas	bas	bas	normal	normal
<b>C4-CH50</b>	bas	bas	effondré	effondré	normal	normal
<b>C1q</b>	normal ou bas	normal ou bas	bas	bas	normal	normal
<b>Anticorps anti C1-INH</b>	-	-	-	présent	-	-
<b>Mutation</b>	Gène <i>SERPING1</i> Non retrouvée (5 à 10%)	Gène <i>SERPING1</i>	-	-	Gène <i>F12</i> Gène <i>PLG</i> Non retrouvée	-
<b>Pathologie associée</b>	-	-	lymphome	GMSI	-	-

C1-INH = C1 inhibiteur ; FXII = facteur 12 ; GMSI = gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; PLG = plasminogène

Tableau 2. Pathologies associées aux angioedèmes par déficit acquis en C1 inhibiteur dans la série de 92 cas français (2)

Lymphome de la zone marginale n =24	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée n = 24	Adénocarcinome bronchique n = 1
Lymphome lymphoplasmocytaire / leucémie lymphoïde chronique B n = 6	Myélome n = 3	Aucune étiologie n = 19
Lymphome B de bas grade non typé n = 6	Amylose AL n= 1	
Lymphome lymphocytaire n = 4		
Lymphome B de haut grade cérébral n =1		

Tableau 3. Examens à réaliser au diagnostic d'un angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur

Examens systématiques	Examens à réaliser selon l'orientation
Hémogramme, LDH, beta2microglobuline	Myélogramme ou biopsie ostéomédullaire
Urée et créatinine plasmatique, calcémie	18 FDG TEP scanner
Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation	Chaines légères libres kappa/lambda dans le sérum
Immunophénotypage des lymphocytes circulants à la recherche d'une population clonale (lymphome B)	
Cryoglobulinémie ( <i>diagnostic différentiel de l'hypocomplémentémie</i> )	
AAN, anti-ADN natif, anti-ENA, FR, anti-CCP	
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	

AAN : anticorps anti nucléaires, anti-ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, anti-CCP : anticorps anti-peptides citrullinés, FR : facteur rhumatoïde ; 18 FDG TEP scanner : 18 fluoro-desoxy-glucose tomographie par émission de positons couplée au scanner

Tableau 4. Surveillance annuelle d'un angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur

Examens systématiques	Surveillance du traitement par danazol	Surveillance du traitement par rituximab
CH50, C4, C1 q  C1-INH pondéral et fonctionnel  Anticorps anti C1-INH  Suivi du pic monoclonal si présence	ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines  Bilan lipidique  Echographie hépatique	Electrophorèse des protéines sériques  Dosage pondéral des IgG, IgA, IgM  Immunophénotypage lymphocytaire (CD19+)

Légendes des figures :

Figure 1. Physiopathologie de l'angioœdème bradykinique.

La bradykinine est produite à partir de la fragmentation du kininogène par la kallibréine, après activation par le facteur XII activé. La plasmine amplifie le système en facilitant l'activation du Facteur XII. La bradykinine relarguée dans la circulation sanguine se fixe sur le récepteur B2 situé sur la cellule endothéliale. Elle est ensuite dégradée par des kinases : AAP = aminopeptidase P, ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine, DPP4 = dipeptidyl peptidase 4, NEP = endopeptidase neutre. C1-inhibiteur (C1-INH) bloque cette voie métabolique à différents niveaux.

Figure 2. Physiopathologie de l'angioœdème par déficit acquis en C1 inhibiteur

La consommation de C1-INH peut être la conséquence de l'activation de la voie classique du complément, de l'adsorption de C1-INH par les cellules tumorales ou liée à la présence d'anticorps anti C1-INH, qui bloquent son site enzymatique et favorisent son clivage (1).

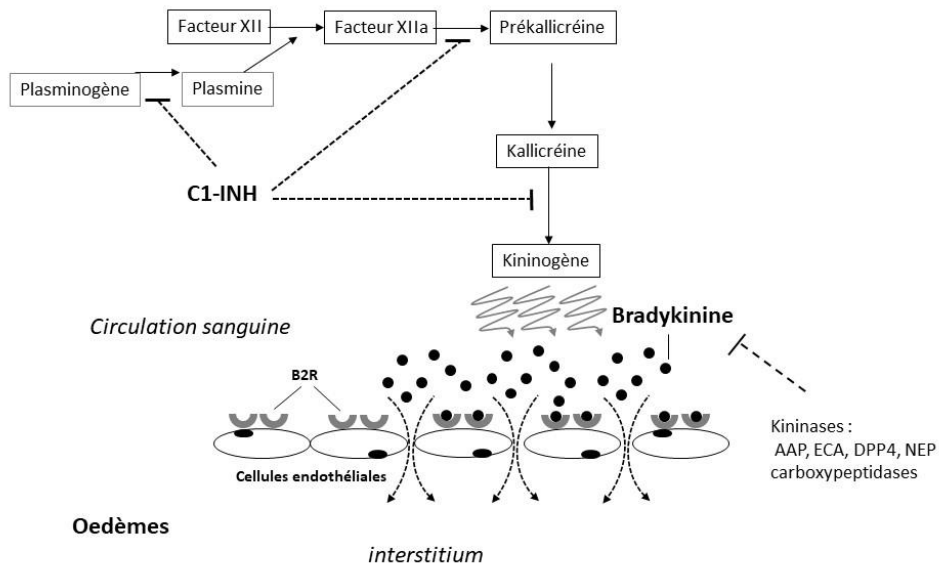
Figure 3. Stratégie thérapeutique en cas de crises fréquentes d'angioœdème par déficit acquis en C1 inhibiteur

L'indication de traitements doit être discutée avec un médecin référent du CREAK, voire en RCP pour les indications les moins consensuelles.



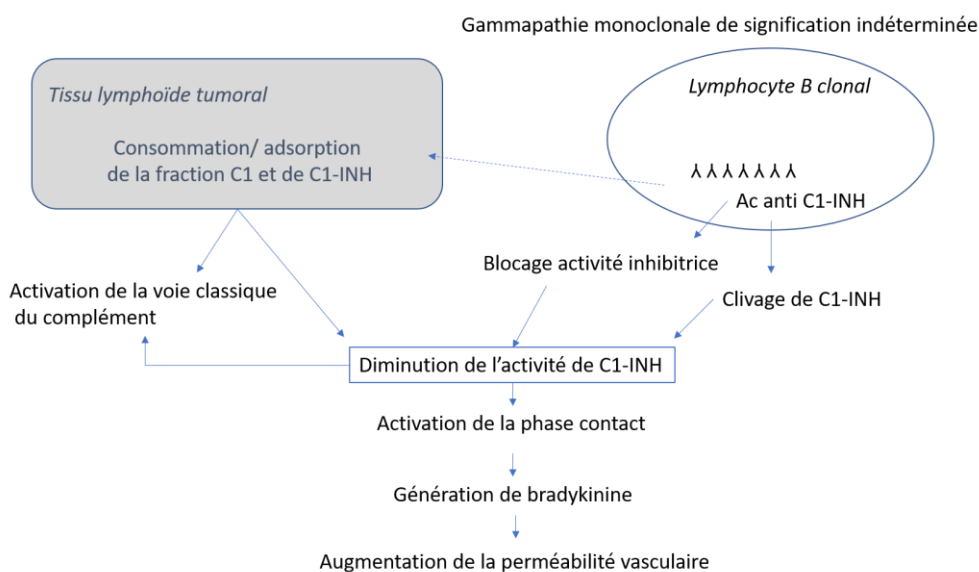


Figure 1. Physiopathologie de l'angiœdème bradykinique.



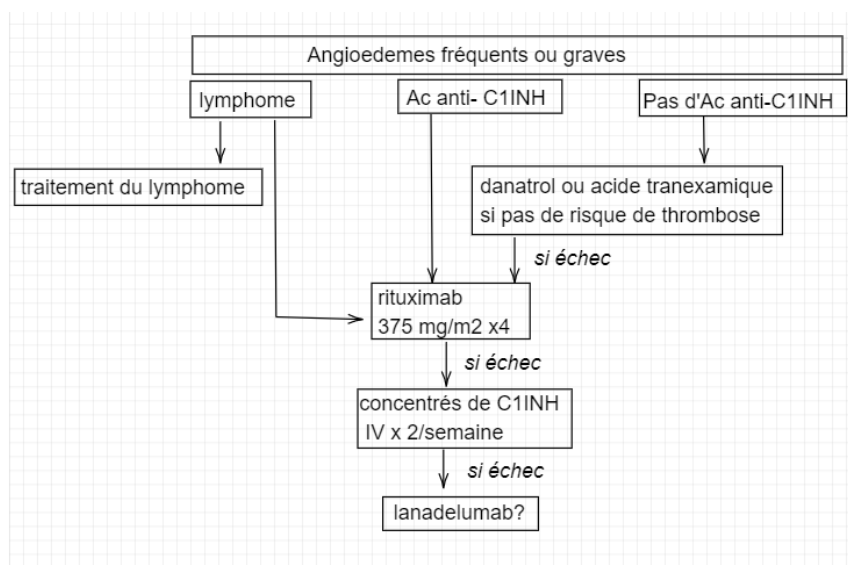
La bradykinine est produite à partir de la fragmentation du kininogène par la kallibréine, après activation par le facteur XII activé. La plasmine amplifie le système en facilitant l'activation du Facteur XII. La bradykinine relarguée dans la circulation sanguine se fixe sur le récepteur B2 (B2R) situé sur la cellule endothéliale. Elle est ensuite dégradée par des kinases : AAP = aminopeptidase P, ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine, DPP4 = dipeptidyl peptidase 4, NEP = endopeptidase neutre. C1-inhibiteur (C1-INH) bloque cette voie métabolique à différents niveaux.

Figure 2. Physiopathologie de l'angiœdème par déficit acquis en C1 inhibiteur



La consommation de C1-INH peut être la conséquence de l'activation de la voie classique du complément, de l'adsorption de C1-INH par les cellules tumorales ou liée à la présence d'anticorps anti C1-INH, qui bloquent son site enzymatique et favorisent son clivage (1).

Figure 3. Stratégie thérapeutique en cas de crises fréquentes d'angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur



L'indication de traitements doit être discutée avec un médecin référent du CREAK, voire en RCP pour les indications les moins consensuelles

Tableau 1. Les différents types d'angioedème bradykinique et leurs caractéristiques biologiques

	Angioedème à C1-INH bas				Angioedème à C1-INH normal	
	Héréditaire		Acquis		Héréditaire (ex- « type 3 »)	Acquis médicamenteux (IEC)
	Type 1	Type 2	Sans Ac anti- C1- INH (ex- « type 1 »)	Avec Ac anti- C1-INH (ex- « type 2 »)		
<b>C1 inhibiteur pondéral</b>	bas	normal	bas	bas	normal	normal
<b>C1 inhibiteur fonctionnel</b>	bas	bas	bas	bas	normal	normal
<b>C4-CH50</b>	bas	bas	effondré	effondré	normal	normal
<b>C1q</b>	normal ou bas	normal ou bas	bas	bas	normal	normal
<b>Anticorps anti C1 inhibiteur</b>	-	-	-	présent	-	-
<b>Mutation</b>	Gène <i>SERPING1</i> Non retrouvée (5 à 10%)	Gène <i>SERPING1</i>		-	Gène <i>F12</i> Gène <i>PLG</i> Non retrouvée	
<b>Pathologie associée</b>	-	-	lymphome	GMSI	-	-

C1-INH = C1 inhibiteur ; FXII = facteur 12 GMSI = gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; PLG = plasminogène

Tableau 2. Pathologies associées aux angioedèmes par déficit acquis en C1 inhibiteur dans la série de 92 cas français (2)

Lymphome de la zone marginale n =24	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée n = 24	Adénocarcinome bronchique n = 1
Lymphome lymphoplasmocytaire / leucémie lymphoïde chronique B n = 6	Myélome n = 3	Aucune étiologie n= 19
Lymphome B de bas grade non typé n = 6	Amylose AL n= 1	
Lymphome lymphocytaire n = 4		
Lymphome B de haut grade cérébral n =1		

Tableau 3. Examens à réaliser au diagnostic d'un angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur

Examens systématiques	Examens à réaliser selon l'orientation
Hémogramme, LDH, beta2microglobuline	Myélogramme ou biopsie ostéomédullaire
Urée et créatinine plasmatique, calcémie	18 FDG TEP scanner
Electrophorèse des protéines sériques et immunofixation	Chaines légères libres kappa/lambda dans le sérum
Immunophénotypage des lymphocytes circulants à la recherche d'une population clonale (lymphome B)	
Cryoglobulinémie ( <i>diagnostic différentiel de l'hypocomplémentémie</i> )	
AAN, anti-ADN natif, anti-ENA, FR, anti-CCP	
Scanner thoraco-abdomino-pelvien	

(AAN : anticorps anti nucléaires, anti-ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, anti-CCP : anticorps anti-peptides citrullinés, FR : facteur rhumatoïde ; 18 FDG TEP scanner : 18 fluoro-desoxy-glucose tomographie par émission de positons couplée au scanner)

Tableau 4. Surveillance annuelle d'un angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur

Examens systématiques	Surveillance du traitement par danazol	Surveillance du traitement par rituximab	Surveillance du traitement par lanadelumab
CH50, C4, C1 q	ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines	Electrophorèse des protéines sériques	ASAT ALAT
C1-INH pondéral et fonctionnel	Bilan lipidique	Dosage pondéral des IgG, IgA, IgM	TCA
Anticorps anti C1-INH	Echographie hépatique	Immunophénotypage lymphocytaire (CD19+)	
Suivi du pic monoclonal si présence			