

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE L'ANGIOEDEME
BRADYKINIQUE HEREDITAIRE PAR DEFICIT
EN C1 INHIBITEUR AU CHU DE BLIDA**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2017

Présentée par :

- BOUNEDJAR Sabrina
- BOUZID Khaoula
- MOUSSAOUI Mériem

Devant le jury :

-Dr BABA SACI .R
- Pr BOUCHEDOUB .Y
- Dr BOUDJELA .L
- Dr OULD ALI .L

Assistante en Immunologie
Professeur en Immunologie.
Maitre-assistant en Immunologie.
Assistante en Immunologie.

Promotrice.
Président de jury.
Examinateur.
Examinatrice.

2016/2017

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE L'ANGIOEDEME
BRADYKINIQUE HEREDITAIRE PAR DEFICIT
EN C1 INHIBITEUR AU CHU DE BLIDA**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2017

Présentée par :

- BOUNEDJAR Sabrina
- BOUZID Khaoula
- MOUSSAOUI Mériem

Devant le jury :

-Dr BABA SACI .R
- Pr BOUCHEDOUB .Y
- Dr BOUDJELA .L
- Dr OULD ALI .L

Assistante en Immunologie
Professeur en Immunologie.
Maitre-assistant en Immunologie.
Assistante en Immunologie.

Promotrice.
Président de jury.
Examineur.
Examinatrice.

2016/2017

Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions **Allah** le tout puissant et miséricordieux qui nous a aidé et nous a donné le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

A Monsieur Bouchedoub Professeur en Immunologie,

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir être le président de ce jury et de juger notre travail au travers de cette thèse; vous nous avez accompagné lors de notre quatrième année d'étude ainsi que cette année . On vous remercie pour votre enseignement et votre humanité.

A Madame Babasaci Assistante en Immunologie,

Vous avez proposé de travailler sur ce sujet passionnant, et on est flatté d'avoir pu bénéficier de ton savoir. On vous remercie de nous avoir accompagnée depuis le début de notre internat ainsi qu'au travers de cette étude.

A Monsieur le docteur Boudjela, Madame Ould Ali Assistants en Immunologie,

On vous remercie de toute l'attention que vous avez porté à cette étude.

Merci d'avoir accepté d'être membres de ce jury.

A Okba et son frère Soufiane et à Nasereddine qui nous ont fourni par des données précieuses afin de réaliser cette thèse.

A tous les médecins ainsi que les pharmaciens que nous avons interrogé, vous nous avez ouvert vos portes et vous avez subi nos interrogations avec une vive attention et votre accueil était assez chaleureux. On vous remercie de tout cœur.

Merci à l'ensemble de l'équipe technique de laboratoire d'Immunologie de l' UHU HASSIBA BEN BOUALI surtout Monsieur Kherbesh pour sa sympathie et ses réponses à nos questions ainsi que pour son aide précieuse à la réalisation de notre pratique.

Merci à tous nos co-internes et amies : Aicha, Ibtissem, Soumia, Imene, Amina, Djamila... Sans vous les choses n'auraient pas été pareilles.

Nous tenons aussi à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que le courage pour surmonter tous les obstacles de la vie.

A mes parents Ahmed et Saada , merci pour votre soutien et indéfectible amour malgré les choses de la vie et pour tous vos sacrifices. Vous avez su m'accompagner jusqu'à mon but et aujourd'hui si je suis là c'est grâce à vous, aux bases que vous m'avez offert, sur lesquelles je peux bâtir ma vie de femme et de pharmacienne Inshalah ,en témoignage de mon éternelle reconnaissance , ma gratitude et mon amour infini.

À mes frères El Hassen et El Houssine, A mes sœurs : Asmaa, Amina, Fatima Zahra et son mari Mohamed ainsi que notre petit chou Adem

El Hassene pour votre humour et tous les moments fous qu'on a vécu ...

El Houssine pour ton caractère spécial et ta curiosité...

Asmaa pour votre franchise et vos critiques constructives.

Amina pour votre soutien et votre apprentissage illimités.

Fatima Zahra pour vos conseils avisés et judicieux.

À mes oncles & tantes des deux côtés merci pour vos encouragements et critiques, votre soutien avec autant de dévouement m'a vraiment aidé dans mon chemin d'étude. En témoignage de mon amour, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mes cousins et cousines des deux côtés. En témoignage de ma profonde affection.

A ma chère Tata Gousseem et ses trois filles Rifkate, Moufida et Sahara ainsi que leur père ; Vous avez été présents dans les meilleurs moments de ma vie comme dans les plus douloureux, je suis reconnaissante pour tous les moments parsemés de fous rires, de bêtises, de complicité et de réflexions qu'on a passé ensemble . Vous êtes des personnes adorables, gentilles et sincères et j'espère partager beaucoup de choses avec vous.

A señora M. Y, mon enseignante d'espagnol et mon idole. Merci pour votre esprit ouvert, votre caractère affectueux ainsi que nos moments inoubliables ...Vous avez absolument pu enrichir mon amour pour cette langue avec votre méthode impressionnante ...merci à tout.

A mes amies Bouchra et Ghania et À tous les autres : Hafsa , Hichem, Walid , Aziz et Soufiane Merci pour tout .

A mes deux proches amies et partenaires de ce travail en même temps, Meriem et Sabrina

*Merci pour votre bonne humeur, votre enthousiasme et votre dynamisme ainsi que vos nombreux conseils précieux. Merci à nos discussions de filles et à tous les moments de folie qu'on a partagé, merci pour votre soutien sans répit, dans les bons comme dans les mauvais moments. Et à la fin Merci de m'avoir appris le véritable sens d'amitié et d'avoir été toujours là pour moi ...Que dieu vous protège et vous bénisse chères amies. **KHAOULA***

Dédicaces

اللهم لك الحمد

A mes grands-parents (Ahmed et Fatima), le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect. Puisse Allah tout puissant vous accorder sa clémence, et vous accueillir dans son vaste paradis... Vous me manquez.

A mes parents, sans qui rien n'eût été possible. (Zahra et Benali) :

A ma mère qui me montre chaque jour à quel point elle est formidable ; pour les épreuves et les moments de pur bonheur traversés ensembles, pour ton soutien quotidien, pour votre participation dans ma thèse. Je suis fière d'être ta fille.

A mon père, qui a toujours cru en moi, pour sa patience, pour son investissement dans son travail qui est probablement la base de ma vocation pour la pharmacie. A omy, Vous êtes un ange, merci pour tous que vous faites pour moi, je suis fière d'être ta grande fille. A ma tante Khadija pour votre affection et votre soutien sans faille.

A mes frères et sœurs : Hanan , pour tous vos leçons de vie Fatima ,merci d'être toujours à côté de moi surtout le vendredi quand je me suis fait voler , Abdenour c'est un plaisir d'avoir un frère si gentille et compréhensif, Abderrezak , pour votre bonne humeur et vos conseils

Chafiq, pour votre dynamisme et les moments de pauses que vous m'avez imposé (fort heureusement), Oussama, Merci d'avoir toujours été là quand j'avais besoin de vous, Asma, merci pour les rayons de soleils et les images que vous m'avez dessiné régulièrement. Sohaib, pour les sourires que vous m'offrez toujours .Hamza, pour votre soutien et pour les fous rires que nous partageons depuis l'enfance.

A mes oncles et tantes : pour les souvenirs que nous partageons.

A mes amies :

Khaoula et Meriem Qui me supportent chaque jour, qu'il pleuve, vente ou neige. Pour toutes ces petites choses incroyables que nous partageons, Merci d'être là, Longue vie à notre amitié. A aicha, vous êtes une super amie. A Amina, pour votre gentillesse et votre convivialité, sans toi rien n'était possible dans la résidence cité 8. A Sabrina, toujours là malgré la distance et les années. A Wissam, A Asma Z, A Nawal Merci de tous les moments partagés.

Merci à toutes les personnes qui ont participé à ma formation : Mr Hichem Tadjeldine, Karim, PR Dahmani..., A Souad, qui m'a appris un peu plus sur la médecine. A l'inconnu qui m'a aidé un jour (le 04/11/2012) à comprendre et à apprendre une leçon très importante dans la vie.

Sabrina

Dédicaces

Merci Allah le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux d'illuminer l'obscurité de mon chemin, merci de m'avoir guidé et aidé à tout moment pour réaliser ce travail et affronter les obstacles innombrables.

A mes anges qui veillent sur moi dès le premier rayon de la vie pénétrant mes yeux ; papa Mohamed et maman Fadhila, je ne pourrais jamais vous récompenser de vos sacrifices éternelles, de vos conseils précieux, de votre amour inépuisable pour nous .Sans vous je n'aurais jamais été ce qui je suis. Que Dieu vous protège et récompense.

A mes frères et sœurs :

Karim, merci pour ton affection chaleureuse, ton aide irremplaçable et incessante.

Ilyes, merci pour les rigolades qu'on a partagé, pour ta générosité infinie.

F.Zohra, ma première amie, merci pour ta bonne humeur qui peut m'extraire de mes plus sombres moments.

Ikram, ma puce, ta place dans mon cœur est trop précieuse, j'adore ta curiosité innocente.

Tout simplement ma vie sans vous n'aurait pas un goût savoureux.

A mes grands-mères ; mon grand-père, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines ; merci pour cette enfance si mouvementée et si riche qu'on a vécu, je suis remplie de joie et nostalgie en y repensant.

A tous mes maîtres de l'enseignement primaire, moyen, secondaire et universitaire ; qui ont laissé des empreintes ineffaçables dans ma vie.

A mes enseignants de langues étrangères : espagnole, Anglais, Allemand et Italien et mes camarades au CEIL, merci de m'avoir ouvert les yeux sur un monde très passionnant.

A la mémoire de mon maître de la mosquée A. CHABANE, Que Dieu vous accorde sa miséricorde, tes leçons ont fortifié énormément ma personnalité et éclairci ma vision.

A Mes deux amies, mes âme-sœurs ; Khaoula et Sabrina, je garderai pour toujours nos souvenirs chaleureux, nos fous rires, nos disputes infantiles, ce jour automnale où on étaient totalement imprégnées par la pluie qui nous a surpris, ce souvenir me fait verser des larmes de joie et nostalgie, Que Dieu vous garde proche de moi, merci d'avoir supporté mon caractère perfectionnant et exigeant, je vous aime profondément et éternellement.

A une âme spéciale, qui a bouleversé mon existence par sa bonté et sa pureté, même si nos chemins ne se croisent plus, je garderai toujours tes doux souvenirs inoubliables.

A toutes mes amies et camarades depuis l'enfance ; Djouher, Ichrak, Marwa, Meriem, Imène, Fathia, Hadjer, Hanane, Takia, Lamia, Imène, Zineb, Aicha, Ibtissam... à tous qui sont passés dans ma vie et dessinaient le sourire sur ma face, qui m'apprenaient quelques choses dans la vie.

Merci Que Dieu vous protège tous et bénisse

Mériem

Sommaire

Remerciement	i
Dédicaces	ii
Sommaire	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Listes des abréviations	xii
Glossaire	xiv
I-Introduction et Problématique	2
II-Revue de la littérature	4
A-Le Système du complément	5
1-Definition	5
1-1-Synthèse	5
1-2-Gène.....	5
1-3-Composants du système du Complément.....	5
2-Les voies d'activation du système de complément	5
2-1-La voie classique	6
2-2-La voie des lectines	6
2-3-La voie alterne	7
3-La régulation du système de complément	8
4- Les fonctions du système de complément	9
4-1-Défense contre l'infection	9
4-2- Rôle dans la réaction inflammatoire	9
4-3- Elimination des complexes immuns et des corps apoptotiques	10
4-4- Rôle d'interface entre l'immunité innée et adaptative	10
5-Les déficits en complément	11
5-1-Déficits héréditaires	11
5-2-Déficits acquis	11
6- L'exploration du système de complément	12
6-1-Tests fonctionnels	12
6-2-Dosage antigénique (pondéral).....	12
6-3-Recherche d'auto-anticorps	12
6-4-Explorations génétiques	12
B-L'Œdème bradykinique héréditaire par déficit en C1inhibiteur	13

1-Définition	13
2-Historique.....	13
3-Epidémiologie	13
4-Physiopathologie	14
4-1-Le C1inh	14
4-1-1-Définition	14
4-1-2-Rôle du C1inh	14
4-2-La bradykinine.....	15
4-2-1-Définition	15
4-2-2-Systèmes kininogènes.....	16
4-2-3-Kininases	16
4-2-4-Récepteurs des kinines	17
4-2-5- Perméabilisation endothéliale	18
4-3-La Classification des angioedèmes bradykiniques	19
4-3-1-Les angioedèmes associés à une forte kininogénèse	19
4-3-2-Les angioedèmes associés à un déficit du catabolisme des kinines	19
4-4-La Génétique de l'angioedème bradykinique héréditaire	21
4-4-1-Déficit antigénique	21
4-4-2-Déficit fonctionnel	21
5-Manifestations cliniques de l'AOB	22
5-1-Les manifestations cliniques	22
5-1-1-Œdèmes périphériques sous cutanés	22
5-1-2-Manifestations digestives.....	23
5-1-3-Manifestations ORL	24
5-2-Les facteurs déclenchant	24
5-3-L'Evolution de la maladie	24
5-3-1-Âge et mode de début.....	24
5-3-2-Chronologie d'apparition des crises	25
5-3-3 Fréquence des crises	25
5-3-4-Complications.....	26
5-4-Les Situations particulières.....	26
6-Exploration de l'AOB.....	27
6-1-Exploration clinique	27
6-2-Exploration immunologique du déficit en C1inh	28

6-2-1-Dosages antigéniques	28
6-2-2- Dosages fonctionnels	29
6-2-3-Génotypage de SERPING1	30
6-3-Diagnostic différentiel	30
6-3-1- Diagnostic clinique différentiel.....	30
6-3-2- Diagnostic immunologique différentiel	32
6-3-2-1-Avec un déficit acquis en C1inh	32
6-4-Limites et perspectives de l'exploration de C1inh	33
6-5-Recommandations de l'AOB (I).....	34
6-5-Diagnostic	34
7-Traitement de l'angioedème bradykinique	36
7-1-Traitement d'attaque.....	36
7-1-1-Traitement des crises aiguës	36
7-1-2-Traitement des crises modérées	37
7-2-Traitement prophylactique	37
7-2-1-Traitement d'entretien.....	37
7-2-2-Situations particulières	37
7-3- Education thérapeutique	38
8-Associations	39
III-Partie pratique	40
Objectifs.....	41
A-Matériels et Méthodes	42
1-Matériels.....	42
1-1-Matériels humains	42
1-2-Matériels non humains.....	43
2-Méthodes d'étude	43
2-1-Les tests immunologiques	43
2-2-Les techniques analytiques.....	43
2-2-1-Electrophorèse des protéines sériques EPS	43
2-2-2-Dosage antigénique du C1inh, C3 et C4 par immunonéphélométrie.....	44
2-2-3-CH50 par Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)	46
B-Résultats et Discussion	47
1-Manifestations cliniques	48
2-Paramètres immunologiques	50
2-1-C1inh et C4.....	51

2-2-Le C 3	54
2-3-Le CH50	55
2-4-EPS	57
3-Génétique	60
4-Cas cliniques.....	62
4-1-Premier cas clinique	62
4-2-Deuxième cas clinique	66
5-Questionnaire destiné aux cliniciens	72
6-Questionnaire destiné aux pharmaciens.....	77
IV-Conclusion.....	80
V-Références bibliographiques	82
VI-Annexes	I
Résumé.....	XVIII
Abstract.....	XIX

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les composants du système du complément	5
Tableau 2 : Les activateurs du système du complément	6
Tableau 3 : Les plus importantes protéines régulatrices du complément	9
Tableau 4 : Comparaison entre un angioedème bradykinique et histaminique	31
Tableau 5 : Les différentes explorations faites lors d'un œdème bradykinique	33
Tableau 6 : Les critères diagnostic d'angioedème héréditaire type I	34
Tableau 7 : Les principaux paramètres étudiés dans l'exploration biologique de l'angioedème bradykinique	35
Tableau 8 : Les valeurs normales de C1inh, C3 et C4	45
Tableau 9 : Les valeurs du CH50 effectué par technique hémolytique	55
Tableau 10 : Les résultats de CH50 par la technique ELISA	55
Tableau 11 : Les résultats de l'exploration immunologique de HI	65
Tableau 12 : Les résultats de l'exploration immunologique de BS	69

Liste des figures

Figure 1 : Initiation de la voie classique.....	6
Figure 2 : Initiation de la voie des lectines.....	7
Figure 3 : Initiation de la voie alterne.....	7
Figure 4 : Formation de CAM.....	7
Figure 5 : Cascade d'activation du complément.....	8
Figure 6 : Rôle du complément.....	10
Figure 7 : Rôle de chaque voie du complément.....	10
Figure 8 : Complément et génération des immunoglobulines.....	11
Figure 9 : Structure du C1inh.....	14
Figure 10 : Schéma simplifié des systèmes du complément, de contact et de la coagulation.....	15
Figure 11 : Origine de la bradykinine et sa dégradation.....	17
Figure 12 : Récepteur de la bradykinine.....	18
Figure 13 : Mécanisme de la genèse de l'œdème bradykinique.....	18
Figure 14 : Classification des angioedèmes sans plaques urticariennes.....	20
Figure 15 : Localisation de SERPING sur le chromosome 11.....	21
Figure 16 : Mode de transmission de l'AOB.....	22
Figure 17 : Œdème bradykinique au niveau de la face et mains.....	23
Figure 18 : Localisation digestive de l'œdème bradykinique.....	23
Figure 19 : Larynx avant (A) et après un œdème bradykinique (B).....	24
Figure 20 : Rash cutané.....	25
Figure 21 : Obstruction des voies respiratoires par un œdème laryngé.....	26
Figure 22 : Œdème bradykinique au niveau de la face chez l'enfant.....	27
Figure 23 : Angioedème héréditaire par déficit en C1inh.....	28
Figure 24 : Angioedème par déficit héréditaire en C1inh (AOH) : détection des formes circulantes de C1inh (immunoblot).....	29
Figure 25 : Arbre décisionnel ; démarche d'exploration biologique de l'AOB.....	32
Figure 26 : Principe du traitement d'AOB.....	36
Figure 27 : SAS-1plus/ Figure 28 : SAS-2.....	44
Figure 29 : Protéinogramme normal Figure 30 : Configuration des résultats.....	44
Figure 31 : Représentation schématique de la néphélométrie.....	45

Figure 32 : BN prospec.....	45
Figure 33 : Microplaque d'ELISA	46
Figure 34 : Spectrophotomètre	46
Figure 35 : Répartition des membres explorés immunologiquement sur les 3 familles	47
Figure 36 : Répartition des membres explorés sur les trois familles fonction de sexe	47
Figure 37 : Pourcentage de membres bénéficiant de dosage de C1inh	48
Figure 38 : Tests d'orientation effectués	50
Figure39 : Pourcentage des membres bénéficiant d'un dosage de C1inh	51
Figure 40 : Pourcentage des valeurs de C1inh	51
Figure 41 : Taux de diminution de C1inh	51
Figure 42 : Pourcentage des valeurs de C4	52
Figure 43 : pourcentage des valeurs de C3	54
Figure 44 : Profils de L'EPS réalisés	59
Figure 45 : Arbres généalogiques	60
Figure 46 : Echographie abdominopelvienne.....	63
Figure 47 : Crise d'œdème facial chez BS par ordre chronologique.....	70
Figure 48 : Répartition des membres atteints ou suspectés sur les trois familles.....	71
Figure 49 : Pourcentage de cliniciens participants au questionnaire	72
Figure 50 : Répartition de la connaissance de la maladie entre les cliniciens.....	73
Figure 51 : Connaissance de l'AOB I par les cliniciens	74
Figure 52 : Connaissance de l'AOB par les pharmaciens	77
Figure 53 : Connaissance des médicaments de l'AOB par les pharmaciens	78

Liste des abréviations

AA : Antagoniste de l'angiotensine

AC : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AO : Angioedème

AOB : Angiodème bradykinique

AOH : Angioedème héréditaire

AONH : Angioedème neurotique héréditaire

AP50: Alternative pathway 50

APP: Aminopeptidase P

BK: Bradykinine

Cbp: Complément binding protein

GMPc: Cyclic guanosine monophosphate

CH50 : Complement hémolytique

CPN : Carboxypeptidase N

CR : Complement receptor (le récepteur du complément)

CRP : C- reactive protein (la protéine C réactive)

DAF : Decay accelerating factor (le facteur d'accélération de dissociation)

desArg9-BK : Des arginine 9-bradykinine

DPP : Dipeptidyl peptidase

EBV : Epstein Barr Virus

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EVA : Echelle des valeurs analogiques

FC : Fraction constante

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

GPI : Glycosylphosphatidylinositol

HIV : Human Immunodeficiency Virus (virus d'immunodéficience humaine)

HRF : Homologous Restriction Factor

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig : Immunoglobuline

IP : Inositol triphosphate

IVL : Intraveineuse lente

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

KK : Kallicréine

LED : Lupus érythémateux disséminé

MAC : Membrane Attack Complex (complexe d'attaque membranaire)

MASP: Mannan-Binding lectin Serine Protease

MBL : Mannose-Binding Lectin

MCP : Membrane Cofactor Protein (protéine cofacteur de membrane)

MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

NO : Monoxyde d'azote

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PAF : Platelet activating factor (facteur d'activation des plaquettes)

PCR : Polymerase chain reaction(réaction en chaîne par polymérase)

PG : Prostaglandine

SC : Sous cutané

SNP : Single nucleotide polymorphism

TGF : Transforming growth factor (facteur de croissance transformant)

TNF : Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale ou encore cachexine)

VADS : Voies aérodigestives

Glossaire

Composant monoclonal : correspond à la présence dans le sang ou les urines d'une immunoglobuline (anticorps) monoclonale produite par un clone de cellules immunitaires.

Cryoglobulinémie : est définie par la présence anormale dans le sérum sanguin de protéines (appelées cryoglobulines) qui peuvent précipiter au froid. Il s'agit en fait d'anticorps très particuliers, réagissant à des températures inférieures à 37°C.

Dermatomyosite juvénile : est une maladie auto-immune chronique rare de l'enfant, caractérisée par une inflammation de la peau et des muscles striés.

Diverticulite : il s'agit d'une maladie de civilisation dont l'apparition est souvent liée à l'alimentation et à la constipation chronique. Cette maladie consiste de l'inflammation des « sacs » ou diverticules formés par des replis de la muqueuse de la paroi intestinale.

Echelle visuelle analogique (EVA) : est une échelle d'auto-évaluation de la douleur qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie au moyen d'un curseur.

Endopeptidase neutre : enzyme dégradant principalement la bradykinine et les peptides natriurétiques en composés inactifs. Elle fait partie des « vasopeptidases ».

Epissage : mécanisme permettant à un ARN transcrit à partir d'un gène, de se débarrasser des séquences introniques, pour donner de l'ARN messager.

Exons : sont les segments d'un précurseur ARN qui sont conservés dans l'ARN après épissage et que l'on retrouve dans l'ARN mature dans le cytoplasme.

Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : affection d'origine génétique décrite essentiellement chez les sujets originaires du bassin méditerranéen et se caractérisant par des poussées survenant de manière régulière (revenant périodiquement) et brusques avec des épisodes fébriles (fièvre) à intervalles plus ou moins réguliers s'accompagnant de douleurs de l'abdomen et du thorax avec des arthralgies (douleurs articulaires) et une éruption de boutons (rash cutané).

Glomérulonéphrite membranoproliférative : est une maladie rénale chronique et progressive caractérisée par des changements structuraux de la paroi capillaire glomérulaire et par une prolifération cellulaire mésangiale, conduisant à un syndrome néphrotique associant une protéinurie, une hypocomplémentémie, une hypertension et une maladie rénale en phase terminale.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : il s'agit d'un déficit en protéines régulatrices du complément à la surface cellulaire ; facteur accélérant la dégradation du complément (DAF), de l'acétylcholine estérase érythrocytaire et de LFA-3. Les érythrocytes des patients avec une HPN ont particulièrement tendance à accumuler du C3b homologue achevant la voie alternative, la formation du CAM est suivie plus rapidement et plus fréquemment d'une lyse. Ces patients souffrent d'attaques récurrentes d'hémolyse intra et extravasculaire associée à une hémoglobinurie.

Immunoblot : est une méthode de biologie moléculaire qui permet la détection de protéines spécifiques sur une membrane.

Ischémie mésentérique : est une interruption du flux sanguin intestinal provoquée par une embolie, une thrombose ou un bas débit. Elle entraîne un relargage de médiateurs de l'inflammation, puis finalement un infarctus digestif elle est caractérisée par des douleurs abdominales.

Lipodystrophie : anomalie de la répartition du tissu adipeux corporel.

Lupus érythémateux disséminé (LED) : maladie auto immune évoluant par des poussées entrecoupées de rémissions dont la clinique est essentiellement : des atteintes cutanées, articulaires et rénale.

Maladie de Behçet : c'est une maladie rare, survenant à de l'âge adulte, il s'agit d'une affection chronique évoluant par poussées inflammatoires récidivantes dont les causes seraient à la fois de nature auto-immune et infectieuse, elle se traduit par des aphtes des muqueuses buccale et génitale, parfois de la peau, des arthrites et une uvéite.

Mesappariement génétique : c'est le non-appariement d'une zone à l'intérieur d'un fragment d'acide nucléique double brin.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) :est une variante de la PCR multiplexe qui utilise une sonde divisée en deux, nécessitant la ligation des deux parties pour que l'amplification ait lieu. Cette méthode est utilisée pour dénombrer les copies d'une même séquence dans un ADN.

Mutation faux sens : c'est une mutation ponctuelle qui entraîne un changement de la structure d'un gène. Elle occasionne un changement au niveau d'un nucléotide d'un codon. et provoque conséquemment une modification de l'acide aminé qui lui est associé. La protéine traduite peut alors se révéler être non fonctionnelle.

Polymerase Chain Reaction(PCR) : Réaction enzymatique in vitro consistant à dupliquer à la chane des petits segments d'ADN.

Phospholipase A2 : c'est une enzyme à plusieurs isoformes permettant l'hydrolyse des phospholipides sur leur position Sn2 libérant ainsi des acides gras cis insaturés qui en présence des DAG permettent l'activation de la protéine kinase

Phospholipase C : c'est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse phosphatidylinositol -4,5-biphosphate membranaire (PIP2) en diglycéride et inositol 1, 4,5- triphosphate (IP3)

Polyarthrite rhumatoïde (PAR) : c'est une maladie rhumatismale chronique dont la gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire qui entraîne la destruction de l'os et du cartilage elle est d'origine auto immune.

Polymorphisme allotypique : la coexistence de plusieurs allèles pour un gène ou locus donnés ce qui est à l'origine d'un caractère particulier permettant de différencier des individus au sein d'une espèce.

Polymyosite : myopathie auto immune caractérisée par faiblesse musculaire proximale et histologiquement par une inflammation chronique des muscles atteints et des fibres musculaires

Sclérodermie systémique : maladie auto immune et inflammatoire caractérisée par des anomalies des fibroblastes, cellules endothéliales et cellules immunitaires (LTet LB) sa gravité est liée aux atteintes viscérales.

Séquences ALU : Une séquence *Alu* est un court fragment d'ADN de type SINE (short interspersed element) caractérisé par la présence d'un site de restriction de l'endonucléase de restriction Alu I. Ces séquences sont spécifiques de l'Homme et des primates proches dans l'évolution. Les séquences Alu sont les répétitions dispersées (ou éléments mobiles) les plus abondants du génome humain.

Serping 1 : Ce gène code pour une protéine plasma hautement glycosylée impliquée dans la régulation de la cascade du complément cette protéine est le C1inh.

Single Nucleotide Polymorphism (SNP) : ou Polymorphisme d'un simple nucléotide. Ce qu'on appelait autrefois des "point mutation" ou mutation ponctuelle. Il y en a un estimé d'au moins 4 millions dans le génome humain. Ces changements d'une paire de base constituent le fondement de la carte des Haplotypes (HapMap) qui devrait donner un polymorphisme à toutes les 500pb le long du génome.

Syndrome sec : ou syndrome de Goujerot-Sjögren est une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune. Elle peut être isolée (Syndrome primitif) ou associée à d'autres maladies inflammatoires telles que la PAR (syndrome secondaire). Ses manifestations sont liées à une infiltration de cellules de certaines glandes (dites « exocrines ») qui entraîne une diminution de leurs sécrétions.

VE-cadhérine : c'est une glycoprotéine exprimée dans les cellules endothéliales (endothélium vasculaire). Elle permet l'adhésion entre les cellules endothéliales et est nécessaire à la survie de ces cellules.

I-Introduction et Problématique

I-Introduction et problématique

Le médecin Quincke fut le premier à décrire l'angioedème en 1882, six ans plus tard Osler donne l'appellation « œdème angioneurotique » ; hypothèse d'une composante neurologique causant la maladie. Au fil des années, la progression des travaux scientifiques aboutissait à résoudre l'énigme de médiateur responsable de ces œdèmes « la bradykinine » en 1998 changeant sa dénomination à « l'œdème bradykinique ». [30]

L'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh (protéine régulatrice du système du complément) est une maladie génétique rare. Elle est caractérisée par la survenue des œdèmes cutanéomuqueux non érythémateux non prurigineux localisés et ou des douleurs abdominales déclenchés par un traumatisme physique même minime tel que les soins dentaires ou un traumatisme psychologique tel que le stress, d'où son ancienne appellation « l'œdème angioneurotique ». [35][36]

L'incidence de cette maladie est équivoque chez les hommes et les femmes. Les crises apparaissent généralement après la puberté, elles ont une variabilité interindividuelle.

Les crises modérées ne représentent pas un haut risque sur la vie, la régression est spontanée. Cependant le pronostic vital est mis en danger lorsqu'il s'agit des crises atteignant la sphère ORL, on risque l'œdème laryngé asphyxiant surtout en absence d'une prise en charge adéquate, en plus ces crises sont imprévisibles. [35]

Cette maladie orpheline est méconnue que ce soit dans le milieu médicale ou dans la société et même par les patients atteints, de ce fait son diagnostic est retardé ou sa prise en charge n'est pas appropriée.

La similitude clinique de ses œdèmes avec les œdèmes histaminiques prête à confusion menant à la médication antiallergique qui s'avère inefficace devant un angioedème bradykinique.

Vu la méconnaissance de cette maladie et sa symptomatologie variable, poser un diagnostic en se contentant de données cliniques est très difficile et manque de précision : la clinique ne se renseigne que sur le caractère histaminique ou non, en plus l'œdème bradykinique héréditaire fait partie d'un groupe des oedèmes bradykiniques ayant une manifestation similaire sur le plan clinique.

Alors un diagnostic immunologique adéquat avec toutes les explorations immunologiques nécessaires est indispensable pour poser le diagnostic de l'angioedème bradykinique par déficit en C1inh. Une enquête familiale est aussi indispensable pour confirmer le caractère dominant de la maladie et palier à l'exploration génétique onéreuse et manquante.

La perception d'un manque de renseignements sur la maladie dans le milieu médical et l'indisponibilité du traitement rendent son dépistage, diagnostic et sa prise en charge plus difficile nécessitant une sensibilisation de toute la société pour projeter la lumière sur cette maladie rare et grave.

Alors quelles explorations immunologiques nécessaires permettant de poser le diagnostic de certitude de l'AOB I et de dépister les patients atteints et à risque afin de faciliter leur prise en charge ?

II- Revue de la littérature

A- Le système du complément

1-Definition

Le système du complément fait une partie intégrante du système immunitaire, c'est un ensemble de protéines regroupant plus de 35 constituants solubles et membranaires dont certaines sont douées d'activités enzymatiques, d'autres sont des récepteurs membranaires ou alors des protéines régulatrices de son activation.[33]

1-1-Synthèse : Leur synthèse est majoritairement hépatique mais certaines peuvent être synthétisées par les cellules hématopoïétiques ou par les cellules endothéliales.[62]

1-2-Gène : Les composants C2, C4 et B du complément sont codés par des gènes situés à l'intérieur de ceux du CMH au niveau du chromosome 6 humain, et comme d'autres composants (C3, C6, et C7), ils font l'objet d'un polymorphisme allotypique.[26]

1-3-Composants du système du Complément

Tableau 1 : Les composants du système du complément [8]

Les Fractions de la cascade d'activation	Les Protéines régulatrices	Les récepteurs
-C1 : C1q (C1rC1s) 2 -C2, C3, C4, C5 (la fraction a et b) -C6, C7, C8, C9 -le facteur B, D, P MBL, MASP 1, MASP 2	-C1 inhibiteur - C4bp (C4 binding protéine) -Facteur H, Facteur I, DAF ou CD55 -MCP ou CD46 - la properdine -la protéine S (vitronectine) - HRF ((Homologous Restriction Factor) ou CD59 C8bp, Protectine	- CR1 ou CD35 (érythrocytes, monocytes, macrophages, NK...) -CR2 ou CD21 (lym B, CDF) - CR3 ou CD11b/CD18 Ou MAC-1 (Monocytes, PNN macrophages, NK) -CR4 ou CD11c/CD1 (monocytes, macrophages, PNN, NK, CDF)

2- Les Voies d'activation du système de complément

Les protéines du complément circulent dans le sang sous forme inactive et s'activent en cascade par clivages successifs en présence d'une surface activatrice.[62]

Il existe trois voies d'activation ; classique, alterne, lectines. Bien que chaque voie a un activateur spécifique et implique des fractions qui la correspondent, elles mènent toutes les trois vers une voie commune qui commence par la formation d'un complexe appelé C3 convertase et se termine par le complexe d'attaque membranaire CAM.

Tableau 2 : Les activateurs du système du complément [1]

	Voie classique	Voie de lectines	Voie alternative
Les activateurs	<ul style="list-style-type: none"> -complexes-immuns : IgM, IgG1, IgG2, IgG3 -CRP -HIV et autres rétrovirus -Corps apoptotiques -polyanions liés aux cations PO4 (ADN, lipide A...) SO4 (héparine, dextran...) -Mycoplmsma sp 	<ul style="list-style-type: none"> -Les mannoses -les surfaces acétylées -HIV et autres rétrovirus -Plusieurs microorganismes Gram + et Gram - 	<ul style="list-style-type: none"> -Complexes immuns : IgG, IgA ou IgE (moins efficace que la voie classique) -Sulfate de dextran -certains virus (Epstein bar virus) -Plusieurs microorganismes Gram +et Gram – -trypanosoma, leishmania sp, plusieurs champignons -complexes de carbohydrates

2-1-La voie classique : elle utilise la protéine C1q reconnaissant le fragment Fc des immunoglobulines (d'isotope IgG1, IgG2, IgG3 ou IgM) complexées aux antigènes induisant l'activation des sérines estérases C1r et C1s. [62]



Figure 1 : Initiation de la voie classique

2-2-La voie des lectines : utilise la protéine (*mannose binding-lectin*) MBL capable de se lier aux polysaccharides des pathogènes ainsi que les sérines protéases (*mannose- associated serine protease*) MASP1 et MASP2. [62]



Figure 2 : Initiation de la voie des lectines

Les sérines estérases clivent alors le C4 et le C2 pour former la C3 convertase classique (C4b2a) qui après clivage du C3 en C3b forme la C5 convertase classique (C4b2a, C3b) qui clive le C5.

2-3-La voie alterne : est active en permanence en libérant à bas bruit du C3b qui, en présence de surfaces bactériennes et des protéines spécifiques de cette voie, le facteur B et le facteur D, forme une C3 convertase alterne (C3bBb) amplifiant le clivage de C3 et permettant ensuite la formation d'une C5 convertase alterne (C3bBb, C3b). La properdine joue un rôle dans la stabilisation de la C3 convertase alterne. [62]

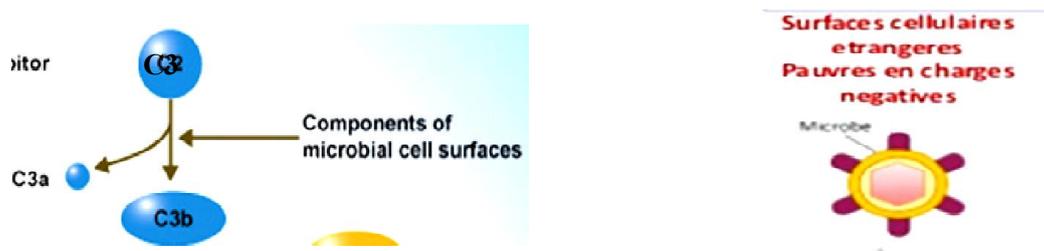


Figure 3 : Initiation de la voie alterne

Toutes ces voies aboutissent à la voie finale commune utilisant les fractions C5, C6, C7, C8 et C9 avec formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) capable de s'insérer dans la membrane de la cellule ou du microorganisme cible et d'entraîner la lyse osmotique.[62]

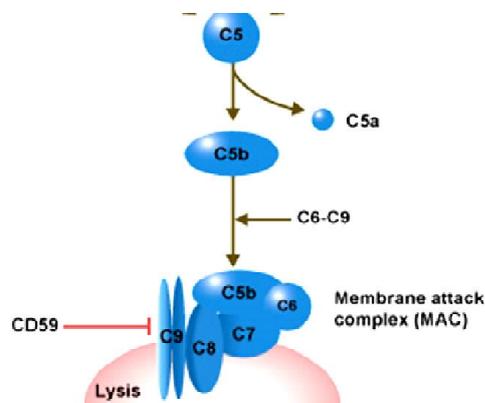


Figure 4 : Formation de CAM

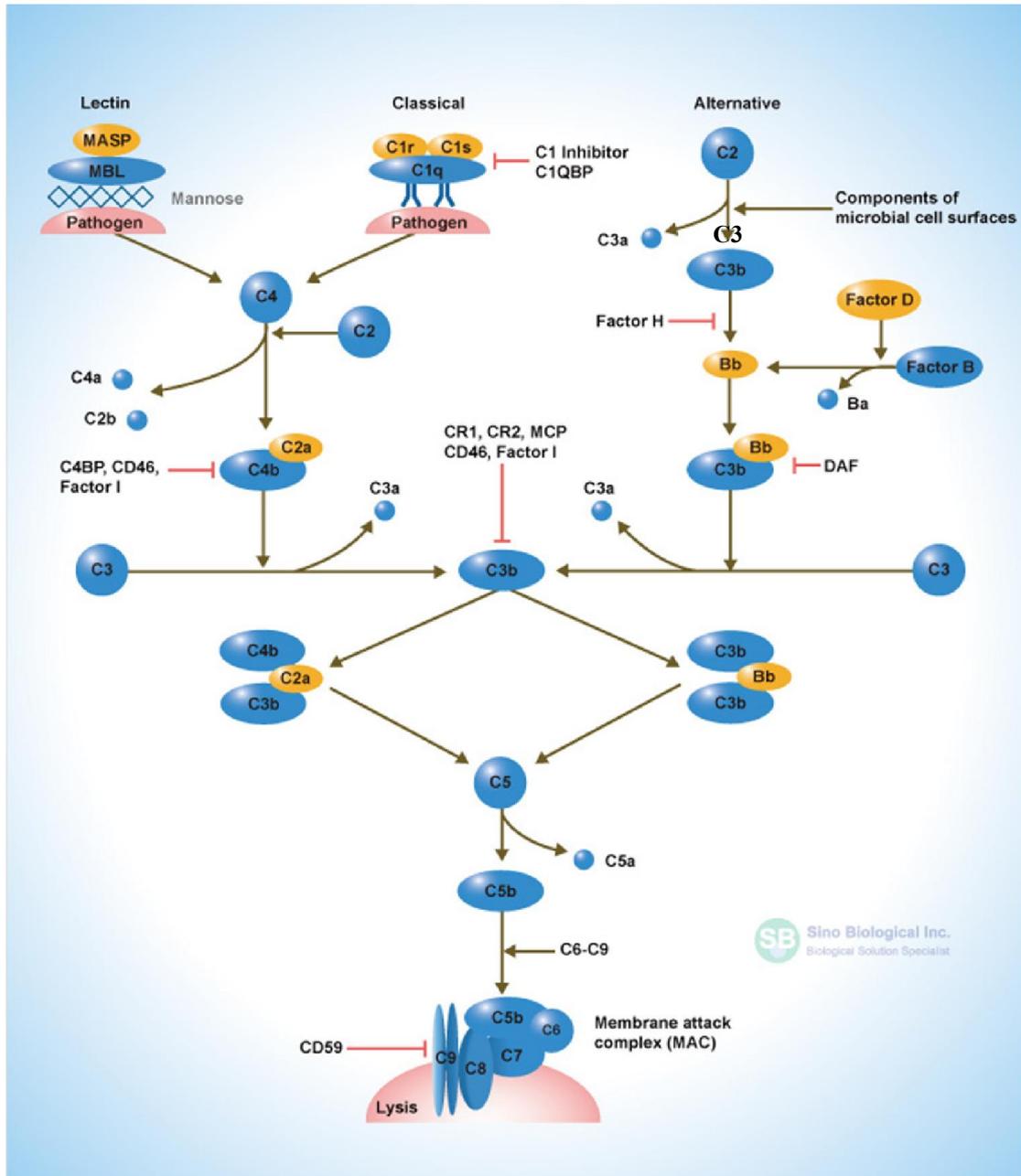


Figure 5: Cascade d'activation du complément [80]

3 –La Régulation du système de complément

L'activation du système du complément est soumise à une régulation minutieuse pour éviter une réponse exagérée pouvant endommager les cellules autologues (phénomène de bystander).

Cette homéostasie est assurée par les protéines régulatrices sériques ou membranaires, qui interviennent à différents niveaux afin de bloquer les effets intempestifs d'une activation excessive. [62]

Tableau 3 : Les plus importantes protéines régulatrices du complément [62]

Protéine	Type	Fonction
C1-inhibiteur	Plasmatique	-Inhibition des sérines estérases C1r, C1s et MASP2 -Régulation au niveau de la coagulation du facteur XIIa et de la kallikréine, qui contrôlent la production de bradykinines vasodilatatrices.
Facteur I	Plasmatique	Inactivation du C3b et du C4b.
Facteur H	Plasmatique	Inhibition de la formation de la C3 convertase alterne par liaison du C3b, et également cofacteur du facteur I pour C3b.
C4bp	Plasmatique	Régulation de l'activité de la C3 convertase classique, c'est un cofacteur du facteur I pour C4b
CD46 (MCP, <i>membrane cofacteur protein</i>)	Membranaire	Cofacteur du facteur I pour C3b et C4b
CD55 (DAF, <i>decayaccelerating factor</i>)	Membranaire	Régulation l'activité des C3 et C5 convertases
CD59 avec ancrage GPI (protectine)	Membranaire	Régulation de la voie finale commune en empêchant la liaison du complexe C5b-8 à la membrane cellulaire.
CR1	Membranaire	Cofacteur du facteur I

4-Les Fonctions du système de complément

Le système du complément joue plusieurs rôles dans le système immunitaire dont quatre sont majeurs :

4-1-Défense contre l'infection

Elle est assurée par deux mécanismes :

-Une lyse directe des microorganismes par le CAM.

-Opsonisation : Le recouvrement des micro-organismes par des fractions du complément (C3b, C4b, iC3b...) facilite leur phagocytose par les cellules phagocytaires exprimant les récepteurs du complément CR1, CR3 et CR4 [8]

4-2- Rôle dans la réaction inflammatoire

Les anaphylotoxines C3a et C5a dont le C5a est le plus puissant, exercent leurs effets via des récepteurs qui induisent une contraction des muscles lisses, une perméabilisation des

vaisseaux, une dégranulation des basophiles et des mastocytes ainsi que l'activation chimiotactique accompagnée d'un relargage d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres.[8]

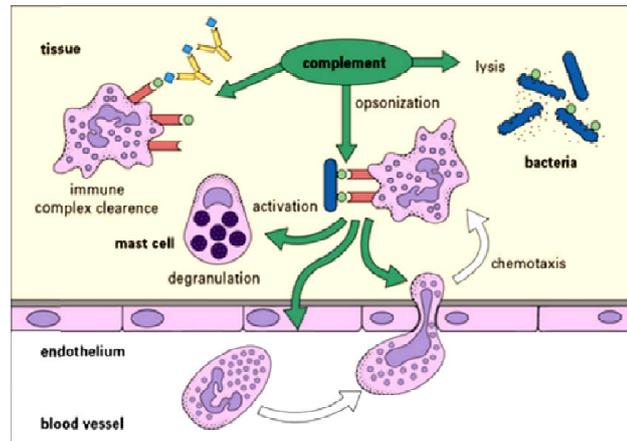


Figure 6 : Rôle du complément [1]

4-3- Elimination des complexes immuns et des corps apoptotiques

-La fixation du complément sur les complexes immuns entraîne leur solubilisation évitant leur dépôt au niveau des tissus. Ces complexes sont captés par les érythrocytes exprimant les CR1 et puis acheminés vers le système réticulo-endothélial pour y être éliminés.

- La voie classique du complément est directement activée à la surface de corps apoptotiques et entraîne leur élimination par l'intermédiaire des récepteurs du complément (C1qR, CR1, CR3, CR4).

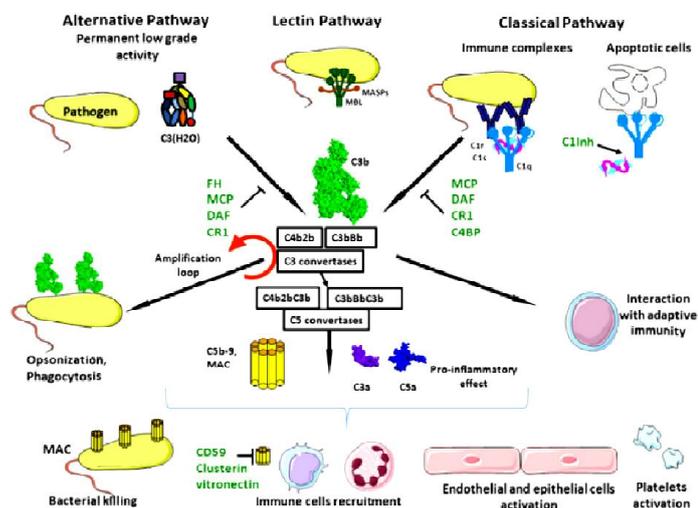


Figure 7 : Rôle de chaque voie du complément [70]

4-4- Rôle d'interface entre l'immunité innée et adaptative

Les récepteurs ainsi que les protéines du complément renforcent également des interactions cellulaires, plus particulièrement l'interaction entre les cellules dendritiques folliculaires et les lymphocytes B, générant ainsi les lymphocytes B mémoire.

Les composants C4 et C3, de même que les récepteurs CR1 et CR2, semblent cruciaux dans la génération et le maintien d'une réponse immune efficace. Un antigène portant des

fragments issus du C3 engendrent un développement d'anticorps spécifiques énormément plus élevé qu'en leur absence.[8]

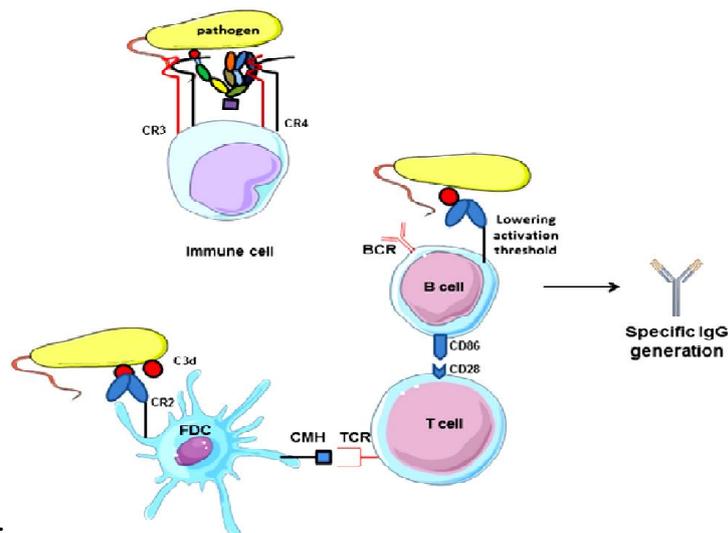


Figure 8 : Complément et génération des immunoglobulines [70]

5-Les déficits en complément [62]

5-1-Déficits héréditaires

a-déficits en composants de la cascade d'activation du complément

- **les déficits en protéines de la voie classique** : C1 (C1q, C1r ou C1s), C4 ou C2 sont associés à des phénomènes auto-immuns (lupus érythémateux disséminé).
- **les déficits en C3 et en protéines de la voie alterne** : facteur D et properdine sont associés à des épisodes infectieux récurrents à pyogènes.
- **les déficits en protéines du complexe d'attaque membranaire** : C5, C6, C7, C8 et C9 sont associés à une susceptibilité à des infections récurrentes aux bactéries du genre *Neisseria*.
- **Le déficit en MBL** (protéine de la voie des lectines) est associé à une susceptibilité accrue aux infections récurrentes du tractus respiratoire supérieur chez le jeune enfant âgé de 6 à 18 mois.

b-déficits en protéines de régulation et récepteurs du complément

- **le déficit en C1 inhibiteur** : responsable de l'angio-œdème héréditaire.
- **Le déficit en C4bp** : un seul cas a été rapporté, lequel était associé à la présence de symptômes spécifiques à la maladie de Behçet.
- **le déficit en facteur I** : associé à des infections récurrentes à bactéries pyogènes.
- **le déficit en facteur H** est fortement associé au syndrome hémolytique et urémique atypique SHU et à la glomérulonéphrite.
- **les déficits en CD55(DAF) et CD59(PROTECTINE)** causent l'hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN.

5-2-Déficits acquis

Ils sont associés à des pathologies caractérisées par :

- consommation exagérée des protéines du complément via son activation :

- LED lupus érythémateux disséminé (C 3 et C4 par la voie classique).
 - infection invasive à bactéries gram négatif.
 - cryoglobulinémie.
- défaut de synthèse :
- la cirrhose hépatique.
- la présence d'un auto-anticorps dirigé contre l'un des composants du complément dans le contexte d'une pathologie sous adjacente :
- Anticorps antifraction C3, C4 (LED +antiC1q).
 - Glomérulonéphrite membranoproliférative de type 2 et lipodystrophie partielle.

6- L'Exploration du système de complément [46][54][64]

Le système du complément peut être exploré par un dosage fonctionnel et pondéral en utilisant des techniques hémolytiques qui explorent ses activités fonctionnelles et des techniques immunochimiques qui quantifient ses fractions.

6-1- Tests fonctionnels

-Test hémolytique : Un test hémolytique consiste à déterminer la quantité de plasma du patient capable d'entraîner la lyse de 50% d'un nombre donné de globules rouges de mouton sensibilisés.

❖ **CH50** : complément hémolytique 50

Le test hémolytique le plus fréquemment utilisé est celui de CH50 qui explore la voie classique et la voie finale commune.

❖ **AP50** (alternative pathway 50) ; explore la voie alterne, il permet principalement le dépistage des déficits en properdine.

-C1inh fonctionnel : il est réalisé par technique ELISA.

6-2-Dosage antigénique (pondéral)

La quantification des fractions du complément C3, C4, C1inh ... s'effectue généralement par néphélométrie ou turbidimétrie.

-dosage spécifique du C2 : reste un élément limitant dans l'exploration des protéines de la voie classique.

-dosage du facteur B : sa prescription est restreinte à des cas particuliers.

-La plupart des autres protéines sériques sont dosées par des techniques ELISA.

6-3-Recherche d'auto-anticorps

Les auto anticorps sont recherchés à l'aide de technique hémolytique (anticorps anti -C3convertase alterne) ou par des techniques ELISA (anticorps anti-facteur H, anti C1q, anti C1inhibiteur).

6-4- Explorations génétiques

Toutes les séquences des gènes codant pour les protéines du complément sont connues et permettent de poser un diagnostic de certitude pour tous les déficits identifiés par des techniques hémolytiques et antigéniques.

B-L'Œdème bradykinique héréditaire par déficit en C1inhibiteur

1-Définition

Le déficit en C1 inhibiteur ou angio-œdème (anciennement oedème angio-neurotique héréditaire) se caractérise par la survenue d'œdèmes sous-cutané ou sous-muqueux à n'importe quel endroit de la peau et des voies respiratoires et digestives. Dans cette forme héréditaire, les symptômes apparaissent en général dès les premières années de la vie et il existe habituellement des antécédents familiaux. [52]

2- Historique

- 1882 : L'angioedème a été décrit par le Dr Von Quincke.
- 1888 : appelé œdème angioneurotique par Osler.
- 1963 : Donaldson et Evans montrent que cette maladie est liée à un déficit en C1 inhibiteur.
- 1972 : le caractère héréditaire autosomique dominant a été montré par Crowder et Crowder.
- 1986 : mise en cause d'un gène situé sur le chromosome 11.
- 1998 : implication de la bradykinine dans la pathogenèse et apparition du terme angioedème bradykinique au lieu d'œdème angioneurotique.
- 2000 : un premier cas d'angioedème héréditaire (type III) décrit.
- 2002 : un modèle de la maladie « souris bleue » est développé.
- 2004 : les premiers essais thérapeutiques.
- 2006 : deux mutations faux –sens sur le gène codant pour le facteur XII (Hageman) associées au angioedème héréditaire type III sont identifiées.
- 2009 : deux traitements disposent d'une AMM sont disponibles en France. [75][77][12][73]

3-Epidémiologie

- Aux Etats unis et au Canada la prévalence des AOB héréditaires par déficit en C1inhibiteur varie entre 1/100000 et 1/150000.
- En France, elle est estimée entre 1/100000 et 1/50000 sans prédominance ethnique.
- Des études plus récentes ramènent une prévalence de 1/100000 habitants en Espagne, 1/65000 en Italie [23] ,1/71000 au Danemark.
- En Algérie : 71 patients atteints d'AOH type I appartenant à14 familles ont fait l'objet d'une thèse de doctorat (1997 -2007).
- Au Maroc : 7cas ont été rapportés.
- En Tunisie : une seule famille comportant 03 membres atteints. [4] [16] [60] [30]

4- Physiopathologie

L'œdème bradykinique héréditaire abordé dans cette thèse a une physiopathologie impliquant principalement le C1inh et la bradykinine.

Mais tout d'abord qu'est-ce que le C1inh ? Et qu'est-ce que la bradykinine ?

4-1-Le C1inh

4-1-1-Définition

Le C1inh ou inhibiteur de C1ésterase est l'une des protéines régulatrices du système du complément.

a-Structure : C'est une protéine α_2 globuline, glycoprotéine de 105 kDa, formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés et qui a la particularité d'être riche en carbohydrates et hautement glycosylée.

Il appartient à la famille des serpins (qui sont des protéines aux structures semblables, connues par leur capacité à inhiber les protéases à sérine. Elles doivent leur nom au fait que les premières à avoir été identifiées inhibent les protéases à sérine de type chymotrypsine. Dans cette famille, la protéine inactive son substrat en formant un complexe stable avec lui, en subissant un changement conformationnel de grande amplitude qui fait disparaître le site actif).[69]

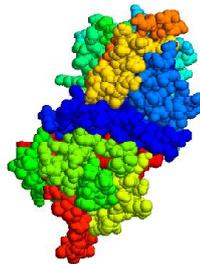


Figure 9 : Structure de C1inh [wikipédia]

b-Synthèse : Le C1-inh est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes, et les cellules endothéliales. La concentration circulante est de 170 à 540 mg/L. [69]

c-Gène : Le gène codant pour elle est SERPING1, situé sur le chromosome 11.

4-1-2- Rôle du C1inh

Son rôle majeur est la régulation de la voie classique du complément, en inhibant le C1r activé et le C1s activé et la voie de lectines.

Il possède aussi un rôle d'inhibiteur dans la coagulation, la fibrinolyse et le système des kinines plasmatique, en agissant sur la kallikréine, la plasmine, le facteur Hageman activé (XIIa) et le facteur XI activé.[20]

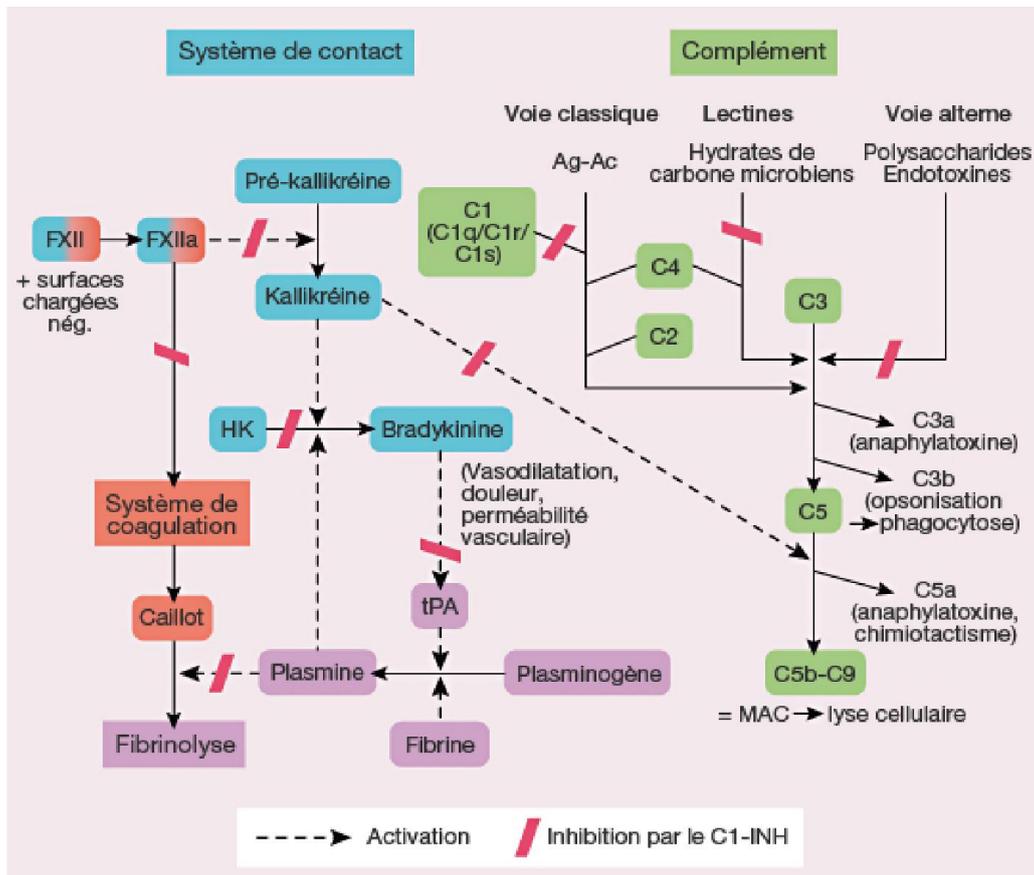


Figure 10 : Schéma simplifié des systèmes du complément, de contact et de la coagulation [63]

Les nombreux sites d'action du C1-INH (/) et de substances activatrices (bradykinine, FXIIa, kallikréine, tPA, fibrine, plasmine) sont mis en évidence.

HK: high molecular weight kininogen; tPA: tissue plasminogen activator; FXII: facteur XII; MAC: membrane attack complex.

La bradykinine est le médiateur responsable des manifestations cliniques, alors comment intervient-elle ?

4-2-La bradykinine

4-2-1-Définition

La bradykinine (BK) est un nonapeptide de la famille des kinines (BK, *desArg9*-BK, kallidine et substance P) douées de propriétés vasoperméantes, vasodilatatrices, pro-inflammatoires et cardioprotectrices.

Les kinines ne sont pas des médiateurs préformés ; elles sont des substances autocrines ou paracrines car elles exercent leurs activités pharmacologiques à proximité de leur site de formation. [35]

4-2-2-les systèmes kininogéniques

La BK est générée principalement au cours de l'activation de la phase contact de la coagulation (système de kallikréine plasmatique).

Et secondairement par la voie de fibrinolyse par la plasmine.

Un système kallikréin-kinine tissulaire peut être aussi à l'origine de BK ; la kallikréine tissulaire clive les kininogènes de faible poids moléculaire pour donner la kallidine , à son tour dégradée par les aminopeptidases générant la BK. [23] (voir figure 9)

Le FXIIa, la kallikréine plasmatique et la plasmine ayant un rôle crucial dans la synthèse de la BK sont des protéines à sérine dont leur activité est régulée par le C1inh.

La demi-vie des kinines est généralement courte (30 secondes pour la BK).[10] Comment peut-on expliquer cela ?

4-2-3- les kininases

Il existe différentes voies métaboliques qui dégradent la BK, représentées par des kininases. Quatre enzymes sont principalement impliquées : [29]

-enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA),

-aminopeptidase P (APP),

-carboxypeptidase N (CPN)

-dipeptidyl peptidase IV (DPPIV).

Elles aboutissent à son inactivation exception faite pour la CPN.

L'efficacité de ce métabolisme permet d'expliquer la courte demi vie de ces peptides (30 secondes pour BK, 2 à 3 minutes pour *desArg9-BK*) et leur mode d'action local.[10]alors comment interviennent ces enzymes ?

a-Enzyme de conversion de l'angiotensine I

L'ECA représente la voie métabolique principale de la dégradation de BK, assurant environ 75 % de son métabolisme plasmatique, Elle intervient secondairement dans le catabolisme de *desArg9-BK* (métabolite actif de BK).

Elle joue un rôle stratégique car elle est à la fois capable de produire l'angiotensineII vasoconstrictrice et d'inactiver la BK vaso-dilatatrice, en reliant ainsi le système des kinines et le système rénine–angiotensine–aldostérone.

L'ECA est une kininase plutôt qu'une angiotensinase.[35]de ce fait les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC doivent leur effet antihypertenseur surtout par l'augmentation du taux de la BK.

b-Aminopeptidase P

L'APP participe pour près de 22 % à la dégradation de BK. Elle représente la voie catabolique principale impliquée dans le métabolisme de *desArg9-BK*. [27]En cas d'inhibition de l'ECA (IEC ou sartan), l'APP agit comme enzyme majoritaire pour la dégradation de BK et *desArg9-BK*.

c-Carboxypeptidase N

CPN hydrolyse la BK en son métabolite actif *desArg9-BK*. Cette voie est mineure sauf dans le cas où l'ECA est inhibée.

CPN inactive également les anaphylatoxines du complément C3a, C4a et C5a médiateurs de vasodilatation, de libération d'histamine mastocytaire et de chimiotactisme.[13]

d-Dipeptidyl peptidase IV

DPPIV poursuit l'hydrolyse du peptide inactif de la BK généré par l'APP et aussi métabolise la substance P. En cas d'inhibition de l'ECA, la voie catabolique APP/DPPIV devient prépondérante.[29]

Elle intervient aussi dans le catabolisme des incrétines (hormones intestinales impliquées dans le métabolisme du glucose). Les gliptines des hypoglycémiants oraux inhibent la DPPIV.[36]

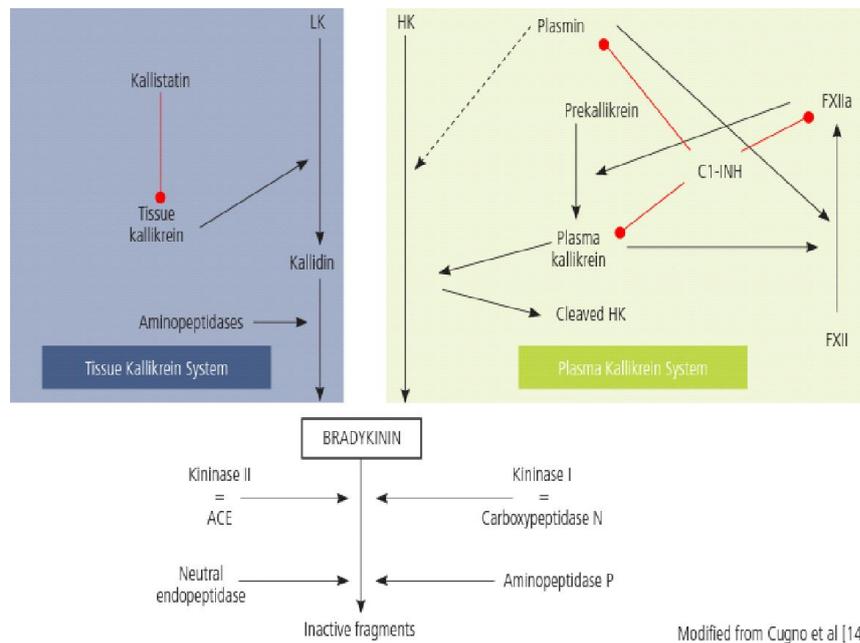


Figure 11 : Origine de la bradykinine et sa dégradation [24]

Une fois la bradykinine est synthétisée, elle doit atteindre sa cible pharmacologique pour y exercer ses effets.

Donc comment exerce-t-elle ses effets ?

4-2-4-Récepteurs des kinines

Les kinines ont deux types de récepteurs ; B1 et B2 appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines Gαq. Ils sont localisés dans différents tissus et cellules (endothélium vasculaire, cellules musculaires lisses, cellules épithéliales...) [38]

Le récepteur B1 est préférentiellement activé par desArg9-BK, et avec une efficacité moindre par BK, son expression est induite en conditions inflammatoires. [55]De plus, le récepteur B1 n'est pas désensibilisé après interaction avec son ligand.

Le récepteur B2, spécifique pour BK, a une expression constitutive, et il peut être rapidement désensibilisé en réponse à son agoniste.

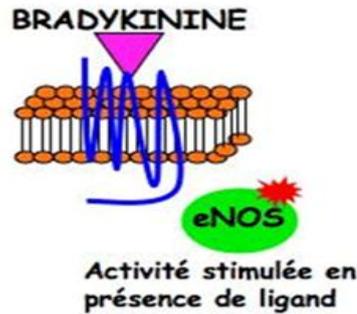


Figure 12 : Récepteur de la bradykinine

4-2-5- Perméabilisation endothéliale

La formation d'œdème dépend de l'intégrité de la jonction intercellulaire et l'expression des molécules d'adhésion VE cadherine dont sa phosphorylation par l'oxyde nitrique est responsable de l'affaiblissement de cette jonction.[69]

La stimulation du récepteur B2 par BK provoque l'activation de la voie de la phospholipase A2 et la phospholipase C ; aboutissant à la libération de prostacycline (PGI2) et la formation d'inositol triphosphate (IP3), qui mènent à la libération de calcium intracellulaire, activation de la NO synthase et formation de *cyclic guanosine* monophosphate (cGMP).

La génération du NO intracellulaire perturbe l'adhésivité des cellules endothéliales adjacentes, permettant ainsi l'accumulation du liquide extracellulaire et par conséquence formation d'œdème. [23]

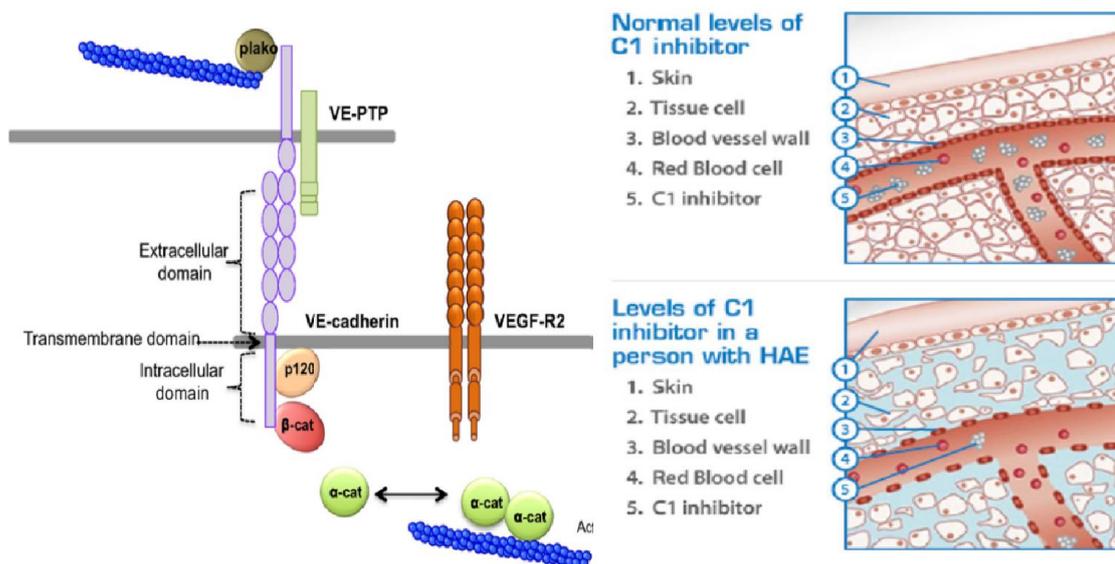


Figure 13 : Mécanisme de la genèse de l'œdème bradykinique [71]

En résumé, l'angioedème bradykinique est la conséquence de l'accumulation de BK au niveau de l'endothélium vasculaire. Alors comment intervient le C1inh dans cette accumulation ? Existe-il d'autres causes qui interfèrent ?

4-3-La Classification des angioedèmes bradykiniques

Sur le plan etiopathogénique on peut distinguer :

- les AO associés à une forte kininoformation.
- les AO associés à un déficit du catabolisme des kinines.

Ces anomalies peuvent être soit héréditaires ou acquises.[35]

4-3-1-Angioedèmes associés à une forte kininoformation

a-Angioedème par déficit en C1 inh

L'absence du C1inh quelle que soit la cause aboutit à une production incontrôlée de la BK .

a-1 –Déficit héréditaire

L'AOB héréditaire est une maladie rare à transmission autosomique dominante causée par une mutation du SERPING1. L'anomalie se traduit soit par un taux bas du C1inh (C1inh antigénique diminué) appelé type I, ou bien un taux normal du C1inh mais la protéine n'est pas fonctionnelle (dysfonctionnement) appelé type II.

a-2-Déficit acquis

Angioedème par déficit acquis en C1inh est assez rare ; associé à une hyperconsommation de C1inh (un désordre lymphoprolifératif ou d'une gammopathie monoclonale) [19] ou à la présence d'auto-anticorps anti-C1inh (maladies auto-immunes) [17]

b-Angioedème par gain d'activation des enzymes de la kininoformation

Angioedème héréditaire à C1iInh normal qui est relié à une mutation touchant le gène F12 codant pour le FXII . Cette forme est influencée par les œstrogènes et touche surtout les femmes. D'autres formes sont idiopathiques.[35]

4-3-2- Angioedèmes associés à un déficit du catabolisme des kinines

a-Angioedème associé à une baisse de l'activité ECA

Ces AO acquis sont associés à deux classes de médicaments : les inhibiteurs de l'ECA (IEC), et les inhibiteurs mixtes de l'ECA et de l'endopeptidase neutre.

Le délai d'apparition des signes cliniques est assez variable, de quelques jours à plusieurs mois, voire années après le début de la thérapie.

b-Angioedème associé à une baisse de l'activité de l'aminopeptidase P

La baisse de l'activité APP constitue un risque de développer des AO chez les patients sous IEC ou sartan.

Ces AO concernent le plus souvent les patients porteurs d'un polymorphisme de type *single nucleotide polymorphism* (SNP) dans le gène *XPNPEP2* codant pour l'APP et associé à la faible activité enzymatique. [42]

c-Angioedème associé à une baisse de l'activité de la carboxypeptidase N

Ces AO sont rares et familiaux ; trois variants du gène *CPNI* codant pour la sous unité catalytique de CPN ont été décrits comme corrélés à la faible activité enzymatique.

Ces anomalies moléculaires pourraient supporter le développement de situations d'urticaire chronique ou des pathologies corrélées, ainsi que les manifestations d'angioedème à caractère dit « mixte », associant l'intervention des kinines et des mastocytes.[18] Cela confort l'idée que la présence d'urticaire n'est pas un critère d'exclusion des situations d'AOB. [41]

d-Angioedème associé à une baisse de l'activité de dipeptidyl peptidase IV

Les gliptines inhibent DPPIV augmentant ainsi neuf fois le risque d'AO iatrogène chez les patients traités par les IEC.

La baisse de l'activité DPPIV est aussi associée à une anomalie du gène *DPPIV*.[35]

*Seulement l'angioedème par déficit en C1inh type I qui fait l'objet de notre thèse.

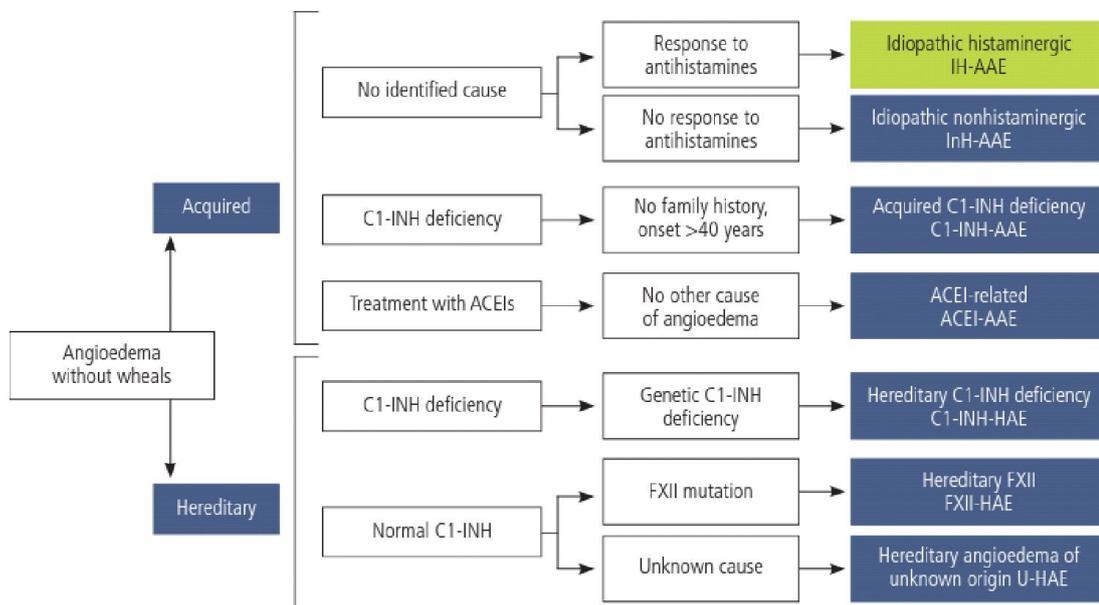


Figure 14 : Classification des angioedèmes sans plaques urticariennes [23]

4-4- La Génétique de l'angioedèmes bradykinique héréditaire

L'angioedème par déficit en C1inh est une maladie autosomique dominante ; le plus souvent hétérozygote, provoquée par des mutations touchant le gène *SERPING1* codant pour la protéine C1inh.

Ce gène est situé sur le chromosome 11 (11q11-q13.1) sur 17 Kb et comporte huit exons.

Le développement de techniques de biologie moléculaire adaptées au diagnostic des maladies rares a permis de découvrir plus de 200 mutations différentes.

Le séquençage de l'ensemble des exons du gène du C1iInh permet la détection efficace et la localisation précise de substitutions nucléotidiques et de petites délétions/insertions.[69]

Il n'y a aucune corrélation entre l'anomalie génétique identifiée et l'expression clinique de la maladie. Elle ne pourrait influencer que sur la sévérité des symptômes .[55]

Dans 25 % des cas, le déficit n'est pas présent chez aucun des deux parents, la mutation, dite de novo est cependant susceptible d'être transmise aux générations futures.[69]

Chromosomal Location

Cytogenetic Location: 11q12.1, which is the long (q) arm of chromosome 11 at position 12.1

Molecular Location: base pairs 57,597,554 to 57,614,853 on chromosome 11 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)

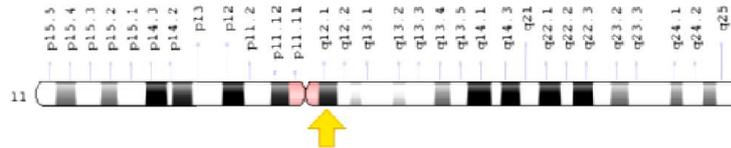


Figure 15: Localisation de SERPING sur le chromosome 11

4-4-1-Déficit antigénique

Les anomalies génétiques qui induisent un déficit quantitatif en C1inh (type I avec 85% des cas d'AOB H [36]) se rattachent à toutes les classes de mutations : substitutions nucléotidiques, anomalies touchant l'épissage, délétions ou insertions aboutissant le plus souvent à un codon stop prématuré.

Ces mutations sont liées dans plus de 40 % des cas à un changement d'un seul acide aminé et dans 20 à 40 %, à une petite délétion ou insertion. [68]

Une étude génétique de 87 familles espagnoles présentant un déficit en C1-Inh a montré que 50 % des patients présentent une mutation faux-sens ou non-sens localisées pour la moitié au niveau de l'exon 8 et de l'exon 3 du gène. [61][11]

Une autre étude de 26 familles hongroises a identifié 50 % des cas une mutation ponctuelle le plus fréquemment au niveau de l'exon 3. [44]

4-4-2-Déficit fonctionnel

Le déficit fonctionnel (type II avec 15% des cas d'AOBH) [36] le plus souvent est associé à des mutations touchant des acides animés du site actif de la protéine, altérant les propriétés enzymatiques de la protéine (comme l'Arg en position 444 de la protéine où se situe le site actif). [47]

La richesse en séquences Alu (séquences répétitives ayant une homologie importante entre elles et sources ainsi de mésappariement du gène) pourrait rendre compte parmi les anomalies génétiques de la présence de grandes délétions qui peuvent concerner un ou plusieurs exons du gène du C1inh. [68]

HAE is Autosomal Dominant

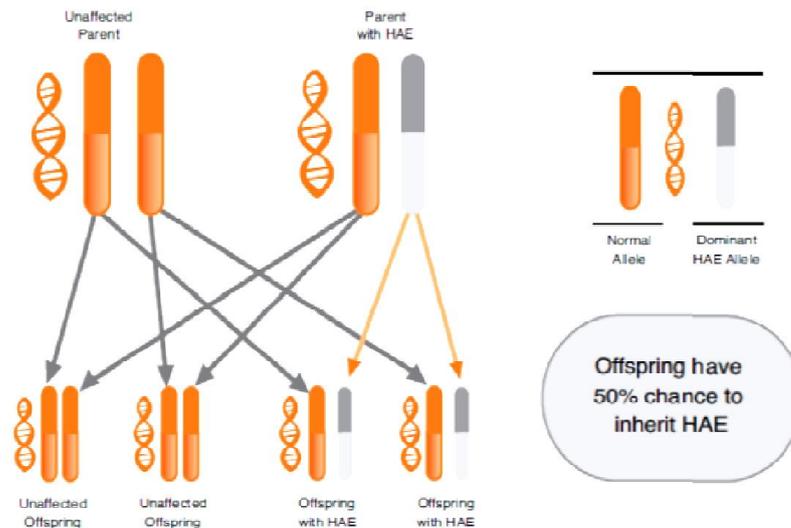


Figure 16 : Mode de transmission de l'AOB

5-Manifestations cliniques de l'AOB

5-1-Manifestations cliniques

Cette pathologie est manifestement rare mais potentiellement grave, [65] la variabilité des symptômes d'un individu à l'autre, rend difficile sa schématisation clinique mais une triade classique d'œdèmes périphériques, douleurs abdominales et œdème laryngé est généralement observée.

5-1-1-Œdèmes périphériques sous cutanés

Des épisodes d'œdèmes localisés affectant les tissus sous-cutanés et pouvant atteindre n'importe quelle partie du corps de façon asymétrique préférentiellement le visage, les extrémités (mains, pieds...) et les parties génitales externes. [42]

Leur apparition est rapide, voire brutale, sous forme d'une tuméfaction œdémateuse, ils sont indolores, non prurigineux et jamais accompagnés de papules urticariennes. Les téguments ne changent pas mais peuvent être discrètement érythémateux.

L'œdème est plus ou moins ferme et ne prend pas le godet (creux) persistant durant 1 à 3 jours, puis disparaît spontanément sans séquelles. Une sensation de tiraillement peut être rapportée, voire de chaleur, de douleur, ou de tension. [58] [42]

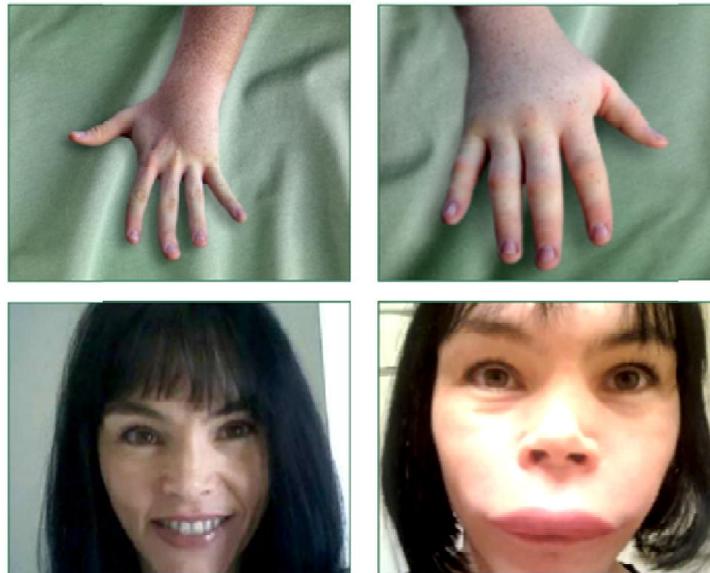


Figure 17: Œdème bradykinique au niveau de la face et mains (Boccon-glibon Iet al (2010))

5-1-2-Manifestations digestives

La symptomatologie digestive est liée à un œdème sous-muqueux transitoire de la paroi d'un ou de plusieurs segments du tube digestif, habituellement l'intestin grêle et le côlon.

Cet œdème est souvent à l'origine d'un tableau pseudo- chirurgical avec syndrome occlusif associant des douleurs abdominales intenses, des nausées, des vomissements et un arrêt des matières et des gaz ,une exsudation péritonéale est également possible, une diarrhée ou une alternance diarrhée-constipation pouvant ressembler à un syndrome de l'intestin irritable ,des douleurs épigastriques type de crampes sont aussi observées.[58]

L'enflure intestinale peut être mal diagnostiquée comme un trouble abdominal, tel qu'une appendicite, une diverticulite ou encore une ischémie mésentérique, pour lesquelles certains patients subissent des laparotomies «blanches» ou des interventions chirurgicales abdominales non nécessaires. [58]

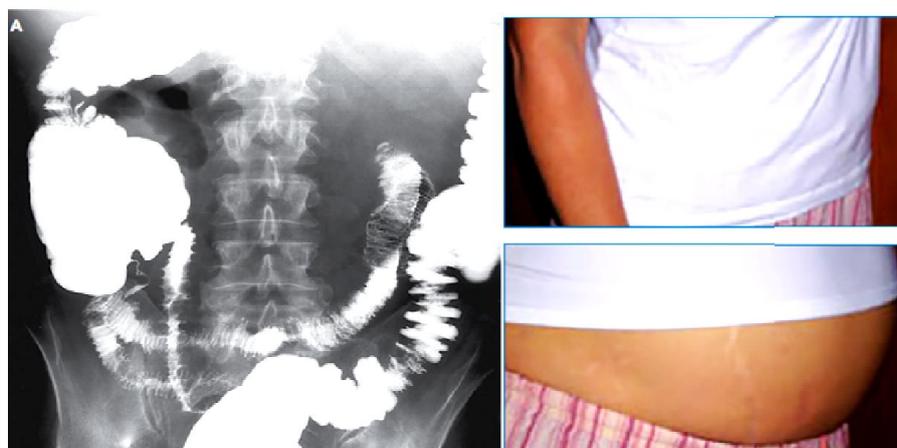


Figure 18 : Localisation digestive de l'œdème bradykinique [72]

5-1-3-Manifestations ORL

Elle peut concerner de façon isolée ou associée différents sites de la sphère ORL : lèvres, langue, épiglotte et larynx.

La symptomatologie clinique associe de façon variable une dysphagie, une oppression respiratoire avec parfois stridor souvent précédé d'une impression de corps étranger pharyngolaryngé [53]. Elle se manifeste brutalement par une dysphonie modifiant le timbre de la voix, .L'arbre trachéobronchique est épargné.

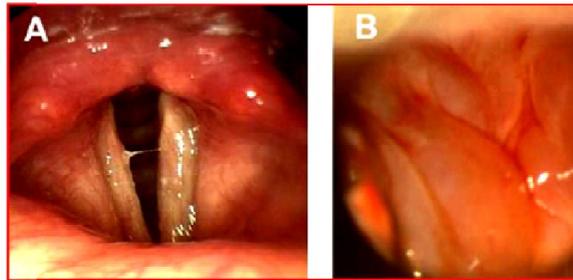


Figure 19 : Larynx avant (A) et après (B) un œdème bradykinique [36]

L'AOB peut avoir d'autres localisations telles que : cérébrale, biliaire, uro-génitale...[58]

5-2-Facteurs déclenchant [69]

a-Les traumatismes physiques : Un soin dentaire, une intervention chirurgicale, intubation oro-trachéale, un examen invasif (fibroscopie digestive ou bronchique) ...

b-Les médicaments : comme les œstrogènes, les IEC , les antiandrogènes...

c-La grossesse,menstruation: L'imprégnation hormonale, le traumatisme de l'accouchement apparaissent comme des facteurs susceptibles de déclencher les crises.

d- Le stress émotionnel, l'anxiété : La crise d'OAB est souvent génératrice d'anxiété plus que cette dernière soit un facteur déclenchant.

e -Les infections : virales ou bactériennes sont incriminées comme facteurs déclenchant.

Ex : l'Helicobacter pylori. [53]

5-3-L'Evolution de la maladie

5-3-1-Âge et mode de début

Le début clinique de la maladie est variable, le plus souvent dans l'enfance : 50% des cas à 10 ans avant la puberté (chez les 2/3 des malades). Si les crises apparaissent avant l'âge de cinq ans, c'est un facteur de mauvais pronostic. [53][3]

L'intensité des crises, leur importance et leur fréquence augmentent avec l'âge, atteignant un maximum entre 30 et 40 ans.

Certains auteurs signalent une régression sensible à partir de 50 ans. Cependant ; il ne s'agit pas d'une règle absolue car il existe des patients dont le premier épisode se produit à la 7ème décennie de la vie. Par contre un début précoce a été aussi rapporté. [53]

Une enquête familiale et un début précoce des symptômes plaident également en faveur d'une forme héréditaire de l'AO mais ceci peut toutefois parfois faire défaut car 15 % des patients étaient totalement asymptomatiques (selon certaines études faites). [17]

5-3-2-Chronologie d'apparition des crises

Ce sont des crises dont l'intensité, la durée, la fréquence et la topographie sont variables à chaque épisode [58].

a-Symptômes prodromiques

Ces crises peuvent être inaugureuses ou précédées par des prodromes, ceux-ci sont de type : troubles de l'humeur, sensation de fatigue, une éruption cutanée, un rash réticulé (érythème marginé) qu'il ne faut pas confondre avec une urticaire, sensation de picotement sur la peau là où l'enflure commencera à se manifester. [17]

Ils peuvent survenir quelques minutes ou quelques heures avant une crise, et même un jour ou deux avant le déclenchement d'une crise d'envergure. [76]



Figure 20 : Rash cutané [49]

b-Déroulement des crises

La crise peut être légère durant de 1 à 3 jours [6], d'intensité variable mais lorsqu'elle touche la sphère ORL ou s'il s'agit d'une crise abdominale avec un EVA (supérieure à 5) [3], elle est dite sévère mettant en jeu le pronostic vital.

L'accès aiguë d'AOB s'installe en quelques heures et atteint son maximum en environ huit heures. Les crises migratoires de la face vers la gorge ont tendance à durer plus longtemps qu'une crise d'enflure qui touche seulement un endroit. [76]

Les épisodes pseudo-occlusifs durent entre 48 et 72 heures. Par ailleurs, la crise abdominale est souvent le premier symptôme de la maladie, et peut se manifester plusieurs années avant la première crise d'œdème sous-cutané. [3]

c-Régression

Les épisodes peuvent se prolonger pendant une à trois journées environ pour s'atténuer et disparaître spontanément sans séquelles cependant elles peuvent être graves lorsque le diagnostic est méconnu ou la prise en charge n'est pas adaptée..[78]

5-3-3 Fréquence des crises

La fréquence des récurrences est extrêmement variable d'un individu à l'autre et chez un même individu avec le temps, certains individus subiront plusieurs crises par mois, tandis que d'autres verront les mois ou même les années passer sans subir de crises. [76]

5-3-4-Complications

a-Complications des VADS (voies aéro- digestives supérieures)

L'œdème touchant la sphère ORL peut aller d'un simple gêne endobuccale jusqu'à un œdème laryngé (œdème de Quincke) qui peut être responsable d'une détresse respiratoire aiguë (asphyxie) nécessitant une assistance ventilatoire.

Jusqu'à 50% des patients concernés par l'AOH auront une atteinte de ce type au cours de leur vie et en l'absence de thérapeutique adéquate. [79]



Figure 21: Obstruction des voies respiratoires par œdème laryngé nécessitant une prise en charge médicale urgente (Fain O et al)

b-Complications digestives

Les crises abdominales graves peuvent se compliquer d'ascite par extravasation du liquide intra vasculaire associée d'une hypovolémie avec hypotension et un malaise voire un état de choc. [17]

c--Complications auto immunes

De rares cas d'AOH sont à l'origine des manifestations systémiques auto-immunes du fait de la consommation du système du complément en conséquence du déficit en C1inh comme le LED, le syndrome sec, la sclérodémie systémique, la polyarthrite rhumatoïde, ainsi qu'un cas de dermatomyosite juvénile .Des glomérulonéphrites mésangiales ou membrano prolifératives, néphropathies, lipodystrophies hypothyroïdie, polyradiculonévrite ont été également signalées.[79]

5-4-Les Situations particulières

a - L'OAB chez l'enfant

Cette pathologie reste méconnue notamment par les pédiatres et les autres praticiens prenant en charge des enfants. [5]

Près de 50% des filles ont un nombre plus important de crises après la puberté, elles se manifestent par des œdèmes périphériques, des extrémités, des parties génitales ou du visage des douleurs abdominales importantes, l'atteinte respiratoire peut mener à une complication très redoutable c'est l'œdème de la luette.

La symptomatologie digestive peut mimer des pathologies fréquentes chez l'enfant et notamment des pathologies chirurgicales type invagination intestinale aiguë, appendicite aiguë ou autres. [5]



Figure 22 :Œdème bradykinique au niveau de la face chez l'enfant [53]

b-L'OAB chez la femme enceinte

Lors de la grossesse l'imprégnation œstro-progestative crée un certain équilibre hormonal ceci est en faveur de la stabilisation d'une crise d'AOb (les œstrogènes aggravent les crises et les progestatifs les apaisent) cependant cela n'est pas le cas dans certaines grossesses.

Classiquement les crises se majorent au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre mais peuvent durer pendant toute la grossesse [6]. Lors de l'accouchement les crises peuvent être déclenchées par une césarienne et dans le post- partum elles sont possibles.

c -L'AOb à la ménopause

Elle est marquée par la diminution de la sécrétion oestrogénique mais aussi des androgènes ovariens. Ceci pourrait expliquer que certaines femmes s'améliorent (baisse des estrogènes) mais que d'autres s'aggravent (baisse des androgènes). [6]

6-Exploration de l'AOb

6-1-Exploration clinique

a-Tableau clinique

Face à un patient qui rapporte des épisodes d'œdème, plusieurs éléments plaident en faveur d'une étiologie bradykinique :

- Les œdèmes sont généralement très volumineux, monstrueux, déformant le visage, entraînant un état de panique du patient et de son entourage.



Figure 23 : Angioedème héréditaire par déficit en C1inh [67]

- Douleurs abdominales, crampes, nausées, vomissements souvent abondants, parfois suivis d'une diarrhée hydrique.

-Une éruption cutanée, un rash peut accompagner la poussée, érythème polymorphe ou marginé, mais pas de lésion urticaire. [66]

b- Examens complémentaires

▶ Aucun examen biologique non immunologique en urgence permet d'affirmer le diagnostic.

▶ Si douleur abdominale ou syndrome pseudo-occlusif : échographie ou TDM pour diagnostic différentiel (présence d'ascite, d'œdèmes muqueux). [66]

6-2-Exploration immunologique du déficit en C1inh

Le tableau clinique permet d'orienter la démarche diagnostique en éliminant un angioedème histaminique au profit d'un angioedème bradykinique. Mais vu la diversité des angioedèmes bradykiniques et la similarité entre eux sur le plan clinique, on ne peut pas poser un diagnostic quelconque qu'après une exploration immunologique.

Lors d'un bilan sérique classique explorant le complément (CH50, C3 et C4), une diminution du CH50 et de la protéine C4, même en l'absence de symptômes, doit faire évoquer un déficit en C1inh, et le dosage pondéral et/ou fonctionnel du C1inh confirmera le déficit.

Les examens nécessitent de disposer d'échantillons appropriés, dans le respect des conditions pré analytiques pour restituer au clinicien le profil biologique garanti et fiable. [35]

6-2-1-Dosages antigéniques

a-Dosage antigénique du C1inh

C'est un paramètre clé pour diagnostiquer l'AOB héréditaire par déficit en C1inh avec ses deux types I et II.

Il s'agit d'un dosage pondéral du C1inh sérique. Il s'effectue par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie.[31] [44]

b-Dosage pondéral de C4 et C3

Le dosage du C3 et du C4 est effectué par néphélométrie ou immunoturbidimétrie .[31] [44]

6-2-2- Dosages fonctionnels

a- Dosage du CH50

Le CH 50 explore l'activité fonctionnelle globale de la voie classique et de la voie finale commune du système de complément .En absence du C1inh la voie classique est active plus que la normale.

CH50 : est un test hémolytique qui mesure la lyse d'érythrocytes (GR de moutons sensibilisés par des anticorps de lapin anti érythrocytes). Le complexe immun formé active le complément et le CH50 sera la plus petite quantité de sérum donnant 50% d'hémolyse. Il est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin. [31]

Il existe autres techniques pour explorer le CH50 ; la technique liposomale enzymatique (voir annexes) ou ELISA (voir méthodes).[44]

b- Dosage fonctionnel du C1inh

Le dosage de l'activité de C1 inh s'effectue par immunodiffusion radiale, technique hémolytique ou immuno-enzymatique. C1inh fonctionnel normal (70 – 130 %). [31]

c-Détection des formes circulantes du C1inh par immunoblot anti-C1inh

Ce test confirme et complète l'analyse fonctionnelle ; il permet d'évaluer la distribution des espèces moléculaires circulantes et la capacité de C1inh à se lier ou non à ses protéases cibles (C1s, KK). Il objective la protéine C1inh native (105 kDa), la forme clivée (95 kDa) et la forme complexée à C1s (180 kDa) (Figure 6A) ou à KK (130 kDa).[35]

	A Témoin sain		B AOH I		C AOH II		D AOH I-II	
	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s
180 kDa C1 Inh complexes								
105 kDa C1 Inh natif								
95 kDa C1 Inh clivé								
Mutation gène <i>SERPING1</i>			p.Leu129Arg		p.Arg444His			p.Leu175Pro
Fonction C1 Inh (% valeur référence)	100 %		10 %		10 %			100 %
Antigénémie C1 Inh	300 mg/l		80 mg/l		400 mg/l			80 mg/l

dit

Figure 24: Détection des formes circulantes de C1inh (immunoblot) lors d'un angioedème par déficit héréditaire en C1inh (AOH) . [36]

Les espèces moléculaires sont identifiées avant et après ajout de la protéase cible C1s.

A. Témoin sain. La bande de C1Inh natif est visible dans le plasma (105 kDa) ; l'ajout de la protéase cible C1s entraîne la formation du complexe covalent serpine-protéase (180 kDa) avec production de la forme clivée non fonctionnelle (95 kDa).

B. AOH I. L'allèle pathologique n'est pas exprimé, seul l'allèle normal circule en exprimant le phénotype normal.

C. AOH II. Après ajout de la protéase cible C1s, persistance de la bande de C1Inh natif à 105 kDa par expression de l'allèle muté non fonctionnel.

D. AOH I-II. La protéine mutée non fonctionnelle reste visible après incubation avec la protéase cible C1s par la bande à 105 kDa.

6-2-3-Génotypage de SERPING1

L'exploration biologique de C1inh doit être contrôlée et étendue vers une étude génétique pour identifier l'anomalie moléculaire (gène SERPING1) et qualifier une pathologie d'AOH de type I ou II. Lorsque le cas index est diagnostiqué, la famille doit faire l'objet d'une investigation approfondie, aussi bien pour les membres symptomatiques que les non symptomatiques (possible apparition tardive des symptômes).

Le diagnostic d'anomalie du gène SERPING1 codant pour C1inh nécessite au préalable une attestation de conseil génétique et de consentement du patient datés et signés, une fiche de renseignements mentionnant l'histoire clinique, les antécédents familiaux et le résultat de l'exploration de C1inh (antigénémie et activité).

À partir de l'ADN, des techniques de PCR avec séquençage des 8 exons sont développées ; en l'absence d'identification, l'analyse peut se poursuivre par une technique de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).[35]

6-3-Diagnostique différentiel

6-3-1- Diagnostique clinique différentiel

Certains diagnostics différentiels de l'AOB I peuvent être difficiles, notamment le caractère récidivant et évoluant par crise de leurs manifestations. Cliniquement on ne peut différencier que entre l'origine d'œdème bradykinique ou histaminique.

L'AEB est transitoire, localisé et non inflammatoire ; il doit être distingué des maladies présentant des œdèmes permanent (lymphoedème, dermatopolymyosis.), diffus (une rétention hydro sodée, un œdème cyclique idiopathique...) ou inflammatoires (une urticaire, arthrite, cellulite) dus à une augmentation de la pression intra capillaire, une diminution de la pression oncotique ou une infection. [66]

Tableau 4 : Comparaison entre l' angioedème bradykinique et histaminique [28]

Angioedème	Bradykinique	Histaminique
Description	Blanc, Déformant Circonscrit, Dououreux 	Rouge(urticaire),Etendu, Prurigineux 
Durée	Quelques jours	Quelques heures
Atteinte digestive	Fréquente	Exceptionnelle
Contexte	Hérédité, IEC, AAIL, œstrogènes	Allergie, Atopie
Sensibilité aux antihistaminiques et corticoïdes	Nulle	Bonne
Sensibilité à l'acide tranéxamique	Bonne	Nulle

6-3-2- Diagnostic immunologique différentiel

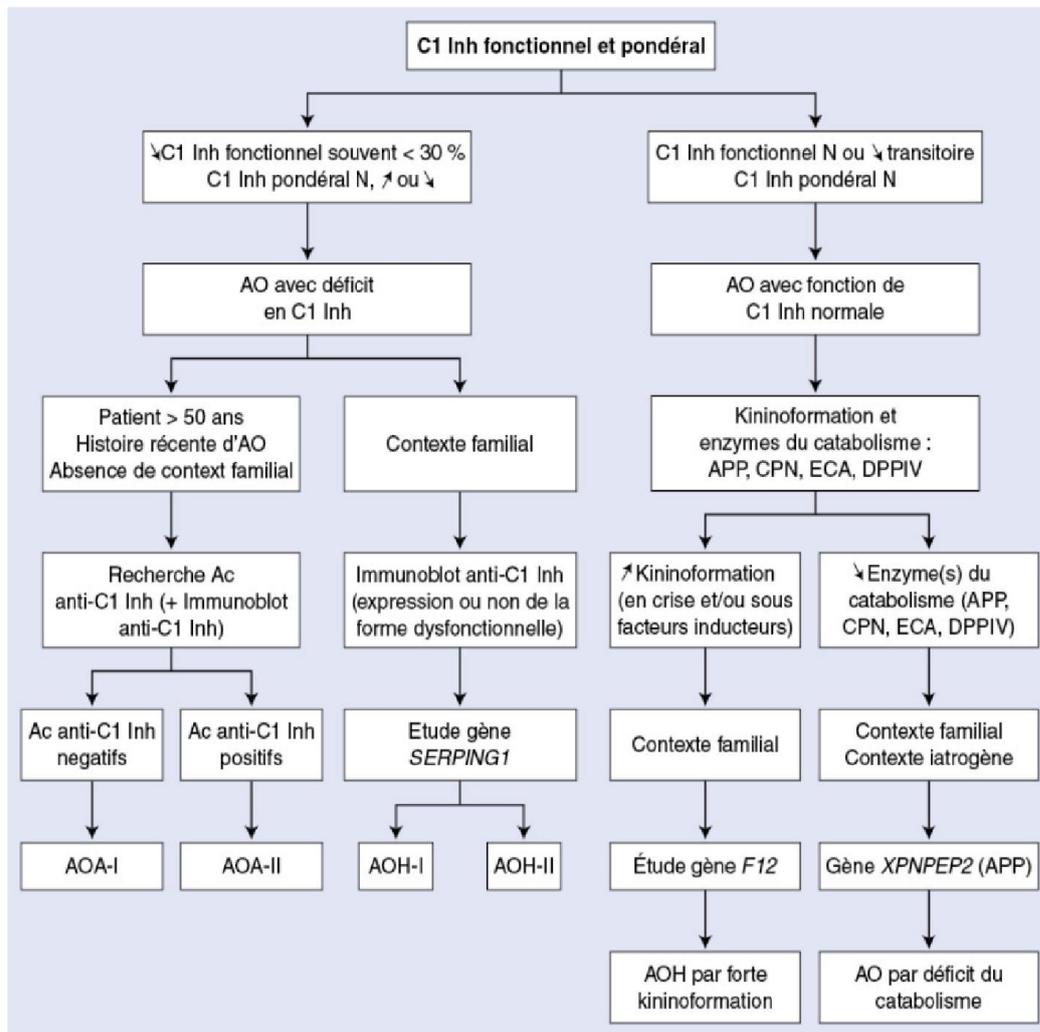


Figure 25 : Arbre décisionnel ; démarche d'exploration biologique de l'AOB [35]

Les valeurs normales, augmentées et diminuées sont indiquées respectivement par les symboles N, ↑, et ↓.

AO : angioedème ; AO-BK, angioedème bradykinique ; C1 Inh : C1 inhibiteur ; AOA : angioedème acquis

AOH : angioedème héréditaire ; APP : aminopeptidase P ; CPN : carboxypeptidase N ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine I ; DPPIV : dipeptidyl peptidase IV ; FXII : facteur XII.

6-3-2-1-Avec un déficit acquis en C1inh

a-Dosage antigénique du C1q

L'effondrement du C1q est très spécifique du déficit acquis. Son dosage quantitatif s'effectue par immunodiffusion radiale. [52] [20]

b- Recherche d'anticorps anti-C1inh

Cette investigation est menée devant un déficit pondéral et fonctionnel de C1inh, chez une personne souvent âgée de plus de 50 ans, avec une apparition récente des crises, sans histoire familiale. Ce sont des autoanticorps, on les recherche généralement par EIISA.[35]

6-4-Limites et perspectives de l'exploration de C1inh

Depuis longtemps l'investigation biologique de l'AO est limitée au seul paramètre C1inh en évaluant sa capacité à inhiber le C1s, celle-ci n'est pas impliquée dans la kininoformation contrôlée par le C1inh.

Ces limites de l'exploration de C1inh apparaissent encore plus évidentes dans certaines situations :

- la mutation du gène SERPING1 au codon Arg378 rend la serpine incapable de contrôler la protéase cible KK, alors que l'inhibition de C1s protéase reste efficace.
- inversement, la mutation du gène SERPING1 au codon Ala443 entraîne la perte de la capacité de contrôle de la serpine vis-à-vis de C1s protéase, alors que l'inhibition de KK reste normale.

Dans ces cas le C1inh seul ne permet pas de poser le diagnostic, son association à une étude génétique reste le meilleur diagnostic de certitude. [35]

Aussi, l'exploration du métabolisme des kinines (kininoformation et catabolisme), ainsi que l'examen de la capacité de contrôle de C1inh vis-à-vis de sa cible KK renforce le diagnostic différentiel avec les autres types dont l'anomalie ne concerne pas le C1inh.(tableau 7)

En résumé, devant une clinique soupçonnant un AOB les explorations suivantes sont faites

Tableau 5 : les différentes explorations faites lors d'un œdème bradykinique

Situations cliniques	Exploration	Objectifs de l'exploration
Angioedème	<p>Première intention : CH50, C3, C4, C1inh antigénique et fonctionnel</p> <p>Deuxième intention : Anticorps anti-C1inh ; C1q</p> <p>Etude génétique du C1inh</p> <p>Voie des bradykinines : SNP Facteur XII (type III)</p>	Recherche d'un déficit en C1 inhibiteur héréditaire ou Acquis

6-5-Les recommandations diagnostiques de l'AOB (I)

Tableau 6 : Les critères diagnostic de l'angioedème héréditaire type I [25]

Critères cliniques	Critères biologiques
<p>Majeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Accès récurrents d'angioedèmes circonscrits, non douloureux ; non prurigineux, ne prenant pas le godet. -Durée prolongée des accès (supérieure à 12h). -Présence de crises douloureuses abdominales non-expliquées, récurrentes et spontanément résolutive en 24-72h. -Résistance aux antihistaminiques. <p>Mineurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Présence d'antécédents familiaux 	<ul style="list-style-type: none"> -C1inh antigénique $\leq 50\%$ -C1inh fonctionnel $\leq 50\%$ -C4 diminué -détection de mutations touchant le SERPING -C1q normal

Il faut au moins un critère Clinique majeur et autre biologique pour poser le diagnostic de l'AOB (I)

6-5-Diagnostic

Après élimination d'un œdème histaminique, le diagnostic de l'angioedème bradykinique type I est posé en se basant sur les critères suivants :

- Symptomatologie spécifique de l'AOB (chapitre I-4).
- Histoire familiale.
- C1inh antigénique diminué.
- C4 diminué, C3 normal ou diminué.
- CH50 diminué lors de crise et normal en dehors de cette dernière.
- Génotypage de SERPING révélant la présence de mutations.

Tableau 7 :Les principaux paramètres étudiés dans l'exploration biologique de l'angioedème bradykinique avec leurs techniques [35]

	Paramètre	Principe	Signification	Substrat/Ac	Méthode
CI INHIBITEUR	CIInh fonctionnel	Activité CIs résiduelle	Capacité de contrôle par CIInh	Ester ou amide (e.g. Benzoyl-L-Arginine-Ethyl Ester)	Cinétique spectrophotométrique
	CIInh formes circulantes	Immunoblot	Identification formes circulantes de CIInh	Ac polyclonal	Migration électrophorétique
	CIInh antigénémie	Immunoprecipitation Ag-Ac	Concentration de CIInh	Ac polyclonal	Néphélométrie
KININFORMATION	Activité kininogénase spontanée	Capacité du plasma à cliver KHPM	Activité spontanée du plasma	H-D-Pro-Phe-Arg- β NA	Cinétique spectrophotométrique
	Activité des proenzymes	Réserve de proenzymes	Activation chronique		
	KHPM formes circulantes	Immunoblot	Production de kinines	Ac polyclonal anti-chaine L	Migration électrophorétique
CATABOLISME DES KININES	Aminopeptidase P	Catabolisme de BK et <i>desArg</i> ⁹ -BK	Dégradation de BK et <i>desArg</i> ⁹ -BK	Lys-(Dnp)-Pro ² -Gly-Lys-(Abz)-NH ₂	Cinétique spectrofluorimétrique
	Carboxypeptidase N	Transformation de BK en <i>desArg</i> ⁹ -BK		<i>Dns</i> -Ala-Arg	Fluorimétrie en point final
	Enzyme de conversion de l'angiotensine-I	Catabolisme de BK et <i>desArg</i> ⁹ -BK		Phe-Ala-Pro-Gly-Gly	Cinétique spectrophotométrique
	Dipeptidyl peptidase IV	Catabolisme de BK, <i>desArg</i> ⁹ -BK et substance P		L-Gly-Pro- β NA	Cinétique spectrophotométrique

7-Traitement de l'angioedème bradykinique

L'angioedème bradykinique doit être pris en charge vu qu'il met en jeu le pronostic vital ; que ce soit s'il s'agit des attaques aiguës du haut risque ou bien des manifestations modérées et aussi bien lors des situations pouvant déclencher une crise telles que l'accouchement, les soins dentaires , les interventions chirurgicales....on parle ici de la prophylaxie.

La prise en charge de ces patients a une visée d'améliorer leur qualité de vie.

7-1-Traitement d'attaque

7-1-1-Traitement des crises aiguës

Les attaques aiguës plus particulièrement, l'œdème laryngé et les crises abdominales sévères mettent en danger la vie du patient atteint d'AOBH[48].c'est une urgence médicale qu'il faut prendre en charge immédiatement.

Le recours à l'épinephrine, aux antihistaminiques et aux corticoïdes est inefficace en cas d'angioedème bradykinique.

Le principe du traitement d'urgence consiste à substituer le C1inh ou bien bloquer les effets de la bradykinine ou sa synthèse [23]

a- Le Concentré du C1inh : le plus souvent utilisé et disponible, il s'agit de produit stable dérivé du sang (thérapie de substitution).

- **Cinryze**® est un concentré plasmatique doublement nanofiltré de C1-inh.
- **Berinert**® est un autre concentré plasmatique de C1-inh, pasteurisé.
- **Ruconest**® est une formule recombinante de C1-inh . [48]

b- L'Icatibant (FIRAZYR®) : est un décapeptide synthétique sans origine plasmatique. C'est un antagoniste des récepteurs B₂ de la bradykinine. Ce traitement n'est toutefois administré que lors de la survenue d'une crise. [48]

c- L' Ecallantide : inhibiteur de la kallikreine ; pour traiter l'attaque aiguë (Ecallantide licencié que en USA).[23]

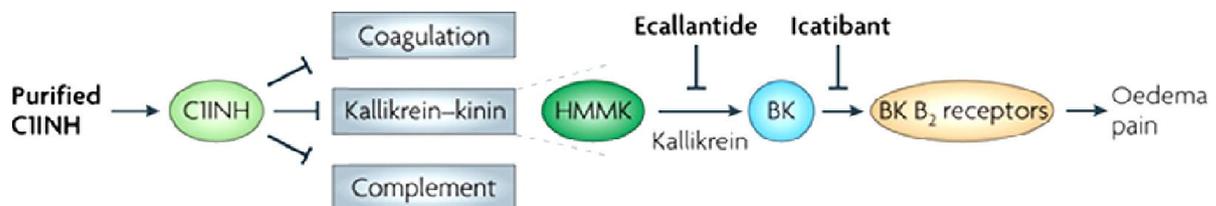


Figure 26: Principe du traitement d'AOB [15]

7-1-2-Traitement des crises modérées

Pour les crises modérées et en absence de contre-indication : l'acide tranexamique (Exacyl®) est le traitement de première intention. Il peut être suffisant pour les crises minimales et/ou modérées (crises périphériques, crises abdominales avec EVA < 5).

L'acide tranexamique : agit par un mécanisme indirect lié à ses propriétés antifibrinolytiques en réduisant la production de plasmine, ce qui épargne et limite en quelque sorte la consommation de C1inh.[17]

7-2-Traitement prophylactique

L'objectif principal est de limiter la survenue des crises, soit à court terme soit à long terme.

7-2-1-Traitement d'entretien [17]

Il a pour but de réduire la fréquence des crises, leur gravité, le passage aux urgences et/ou en hospitalisation des patients, et en fin d'améliorer leur qualité de vie et leur sécurité.

Les traitements oraux les plus utilisés sont l' Acide tranexamique et le Danazol.

a-L'Acide tranexamique

Du fait de son faible coût et de sa tolérance généralement bonne, il est largement utilisé en traitement de fond dans certains pays, il est souvent utilisé en traitement de fond dans les AOB à C1inh normal et chez les enfants nécessitant un traitement prophylactique.

b- Le Danazol

C'est un androgène qui augmente la synthèse hépatique du C1-inh et du C4, il est efficace dans l'AOH de types I et II. Cependant, souvent mal toléré ; ses effets secondaires sont nombreux mais dose-dépendants (myalgies, polyglobulies, hépatopathies, dysménorrhées, acné, hirsutisme, prise de poids, ...). Il n'est pas recommandé chez l'enfant ni chez la femme enceinte. Tout traitement au long cours impose une surveillance biologique et radiologique du foie ainsi que du bilan lipidique.

c- Le Concentré de C1 Inhibiteur

En prophylaxie à long terme, il est réservé aux formes sévères, mal contrôlées par les autres traitements, ou en cas de contre-indication à ceux-ci (le Cinryze). Il est indéniable que la prophylaxie au long cours avec ces produits modifie radicalement la qualité de vie des patients ayant une forme clinique sévère. Les limites de ce traitement sont principalement le coût et les problèmes d'abord veineux.

7-2-2-Situations particulières

a-Grossesse

La grossesse est un facteur aggravant de l'AOB dans 50 % des cas, ce dernier crée rarement des complications obstétricales, mais des cas de fausses couches, de mort-nés, d'œdème utérin ont été rapportés. Le danazol est contre indiqué lors de la grossesse du fait qu'il expose au risque d'ambiguïté sexuelle si l'enfant est de sexe féminin.[48]

- Toute crise sévère doit être traitée par concentré de C1inh (20 U/kg en IVL).
- En cas de crise peu sévère, l'abstention thérapeutique est conseillée.

- En cas de crises fréquentes, un traitement de fond par acide tranexamique (1 gr 3 fois/j) est possible dès le début de la grossesse. En cas d'inefficacité, le concentré de C1Inh (1000 U deux fois, voire trois par semaine en IVL) peut être proposé, adapté à la fréquence des crises. [48]

b-Accouchement

Le concentré de C1inh doit être disponible dans la salle de travail pour être administré en cas de crise. Il n'y a pas lieu de recommander une césarienne mais si c'est le cas une prophylaxie systémique à base du Béринert® (20 U/kg en IVL) doit être mise en place, la péridurale est conseillée et il faut éviter au maximum l'intubation.

La crise d'angioedème peut survenir après l'accouchement, pour cela il est conseillé de surveiller les patientes en hospitalisation pendant au moins 48 h, le Firazyr® est utilisé en cas de crise (sauf si la patiente allaite).

Durant le post-partum (6 semaines après l'accouchement), l'acide tranexamique n'est pas recommandé du fait du risque thromboembolique. Le danazol expose aussi à un risque de thrombose.[48]

c-Prise en charge anesthésique

Le risque d'œdème laryngé fatal accompagné aux actes chirurgicaux, endoscopiques ou dentaires (extraction dentaire, dévitalisation) en particulier, lors des anesthésies générales avec intubations trachéales nécessite l'injection de concentré de C1inh (Béринert®) : 20 U/kg dans les 6 heures qui précèdent le geste ; cela se fait en IVL lors de l'induction anesthésique.

Les techniques d'anesthésie locorégionale sont préférées afin d'éviter le traumatisme lié à l'intubation mais cette dernière n'est pas contre indiquée. Toutes les classes d'hypnotiques, morphiniques, curares et gaz anesthésiques peuvent être utilisées. [23]

7-3- Education thérapeutique

Quels conseils généraux pour le patient avec AOB ?

1. Connaître sa maladie :des crises différentes d'un individu à l'autre mais qui se reproduisent souvent au même endroit : membres, la sphère ORL ,la sphère digestive (ressemble à un urgence chirurgicale) suite à un traumatisme ou à un stress même minime. Ils ne cèdent pas sous corticoïdes ni antihistaminiques .

2. Distinguer les crises modérées des crises sévères :(œdème laryngé, de la face, du cou, de la langue) ces crises peuvent engager le pronostic vital et nécessitent un traitement adapté.

3. Connaître le traitement de crise sévère et l'avoir à proximité: le matériel d'injection (la seringue préremplie pour l'icatibant en SC ou, le kit d'injection en IVLdu concentré de C1-inh) doit être disponible et le patient doit maîtriser la technique d'auto-injection ,dans ce cas il ne doit pas rester seul(entourage proche est concerné) avec une surveillance médicale jusqu'à son amélioration

4. Savoir identifier les facteurs déclenchants et les situations à risque

5. Connaître la nécessité de mesures de prophylaxie avant tout soin dentaire ou geste chirurgical

6. Connaître les médicaments contre-indiqués : Dextrans (qui activent le facteur XII), IEC, antagoniste de l'angiotensine II (sartans), acétate de cyprotérone, les pilules oestroprogestatives sont à éviter ,préférer les pilules macroprogestatives.

7. Disposer d'une carte de soins et d'urgence : pour pouvoir la présenter à tout professionnel de santé le prenant en charge.

8. Suivi médical régulier : Au moins annuellement par un spécialiste afin de suivre l'évolution de la maladie et de déterminer la prise en charge thérapeutique (traitement de fond, traitement de crise et traitement prophylactique).

8-Associations

Des associations des patients atteints d'A0B sont créées afin de permettre au malade d'acquérir et/ou de maintenir les compétences nécessaires pour mieux gérer et vivre avec sa maladie au quotidien et d'être plus serein face aux crises imprévisibles et potentiellement fatales. [45]

International patient organization for C1 inhibitor deficiencies



Autres :

États-Unis : U.S. Hereditary
Angioedema Association



HAE : hereditary angio
oedema Canada



-France : Association des
Malades Souffrant d'Angio-
Oedèmes par déficit en C1
inhibiteur



-Allemagne : HAE -
Vereinigung e.V.



-Argentine : Asociación
Argentina de Angioedema
Hereditario



-Hongrie : HAENETWORK



III-Partie pratique

Etude

Il s'agit d'une étude cohorte retro-prospective qui a été entamée en 12-2014 et poursuivie jusqu'à 06-2017.

Elle a été réalisée au sein du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba Benbouali du centre Hospitalo-Universitaire Frantz Fanon à Blida.

Objectifs

❖ Objectif principal

Etude des paramètres immunologiques : C1inh, C4 servant au diagnostic de l'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh « type1 »

❖ Objectifs secondaires

- Dénoncer les difficultés rencontrées sur le plan diagnostique immunologique de cette maladie.
- Vérifier la connaissance de l'œdème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh dans le milieu médical et la disponibilité de son traitement.
- Sensibiliser le personnel de santé qui pourrait être en contact avec ces patients (cliniciens, pharmaciens, chirurgiens-dentistes) sur cette maladie et ses risques pour une prise en charge adéquate et une meilleur qualité de vie.

A-Matériels et Méthodes

1-Matériels

1-1-Matériels humains

❖ La population étudiée

Trois familles algériennes ont été colligées dans un cadre d'exploration immunologique de l'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh suite à la découverte d'un membre atteint dans chaque famille.

➤ La première famille H originaire d'Alger.

Le premier membre découvert a été adressé par son médecin interniste à notre niveau suite à une suspicion d'AOB héréditaire. Le recrutement a inclus 16 membres de cette famille.

➤ La deuxième famille B originaire de la périphérie de Blida (Bouguerra)

La découverte du premier membre était fortuite dans un cadre d'exploration d'un syndrome inflammatoire, l'enquête familiale a inclus 15 membres.

➤ La troisième famille M sont les apparentés maternels de la famille B

L'enquête familiale a recensé 44 membres.

26 parmi les 75 membres recrutés ont bénéficié d'une exploration immunologique pour déceler l'angioedème par déficit en C1inh.

❖ Critères d'inclusion

- Membres présentant des œdèmes cutanés ou laryngés récurrents apparaissant suite à un traumatisme ou autre facteur déclenchant.
- Membres présentant des douleurs abdominales récurrentes apparaissant suite à un traumatisme ou autre facteur déclenchant.
- Membres de la famille asymptomatiques.
- Membres ne répondant pas aux antihistaminiques et à la corticothérapie.

❖ Critères de non inclusion

- Angioedème iatrogène secondaire à une thérapie par les IEC.
- Membres présentant un angioedème secondaire à une maladie auto-immune avec absence d'une histoire familiale.
- Membres ayant un angioedème bradykinique type III.
- Membres ayant un angioedème idiopathique.

1-2-Matériels non humains

L'appareillage et les réactifs en plus de matériel des prélèvements effectués (voir annexe)

-Prélèvements et échantillonnage

Les échantillons sanguins ont été prélevés sur quatre types de tubes par ponction veineuse :

-Tube sec

-Tube EDTA

-Tube citraté (prévu pour une étude des facteurs de la coagulation si possible)

-Tube ACD (sang total n'est pas centrifugé pour une extraction de l'ADN ultérieurement).

Après décantation et centrifugation ces échantillons ont été transférés sur tubes secs et aliquotés dans des eppendorfs de 1.5 ml et conservés à -80 C°.

2-Méthodes d'étude

2-1- Tests immunologiques

- L'électrophorèse des protéines sériques EPS
- Le C1inh antigénique, C3 et C4 antigénique
- Le CH 50

2-2-Techniques analytiques

2-2-1-L'électrophorèse des protéines sériques EPS

Principe [8]

L'électrophorèse des protéines permet de séparer les différentes fractions protéiques contenues dans un liquide biologique comme le sérum, sous l'influence d'un champ électrique et sur un support (gel d'agarose, acétate de cellulose, polyacrylamide...) dans un tampon alcalin. La séparation se fait en fonction de la charge et du poids moléculaire des protéines.

- **Technique sur gel d'agarose**

L'électrophorèse sur gel d'agarose semi-automatisée permet la migration et la séparation des protéines sériques en tampon alcalin (pH = 9,2) sur un gel d'agarose. Les protéines séparées sont colorées par une solution d'amidoschwarz. Cette technique était réalisée par l'automate SAS-1 plus (automate de migration) et SAS-2 (automate de coloration, décoloration et séchage) de la firme HELENA Biosciences Europe.



Figure 27: SAS-1plus



Figure 28: SAS-2

- **Résultats :**

Le gel d'électrophorèse obtenu est ensuite analysé par le logiciel Platinum.

Les résultats de cet examen se présentent sous deux formes :

a- Une graphique, résultat de l'intégration par densitométrie de la bande électrophorétique.

b- Des valeurs chiffrées, pour chacune des fractions en pourcentage et en concentration g/l calculées à partir de la protidémie totale.

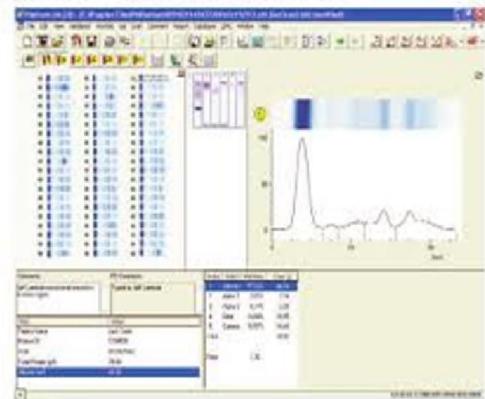
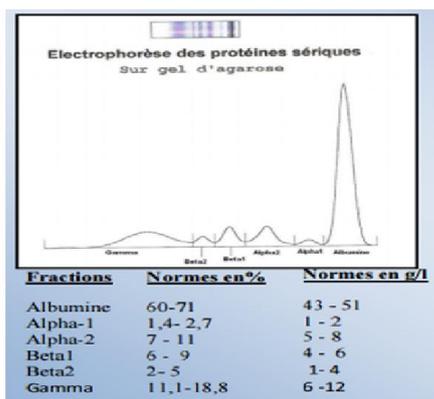


Figure 29 :Aspect d'un protéinogramme normal Figure 30 : configuration des résultats

- **Avantages :** un examen simple, peu onéreux, automatisé.
- **Inconvénients :** semi quantitative.

2-2-2-Dosage antigénique du C1inh, C3 et C4 par immunonéphélométrie

- **Principe** [44] [8]

C'est une technique quantitative basée sur la mesure de la dispersion d'un rayon laser par des complexes immuns solubles formés en milieu liquide.

Le laser (light amplification by stimulated emission of radiation), est un émetteur de lumière monochromatique dans le visible ou l'infrarouge, possédant une intensité élevée et susceptible d'être concentrée en un réseau très fin. Par néphélométrie on apprécie la lumière diffusée dans une direction donnée (fonction de l'angle d'observation du faisceau incident).

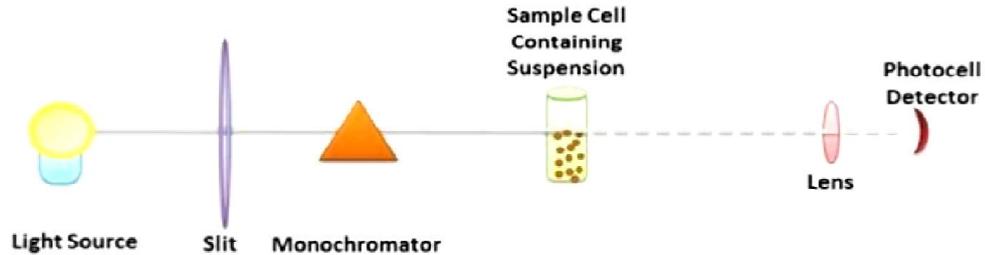


Figure 31 : Représentation schématique de la néphélométrie

Cette technique est utilisée en extrapolant la quantité de précipité formé d'échantillon à doser à partir d'une courbe d'étalonnage.

- **Avantages** : sensible, quantitative, dosage des protéines d'une façon isolée (protéine par protéine = précise), rapide (plusieurs sérums avec plusieurs paramètres en même temps)
- **Inconvénients** : relativement onéreuse (automate et réactif), système fermé non ouvert à la modification manuelle. Elle nécessite des réactifs spécifiques à l'automate (des réactifs moins coûteux ne peuvent pas être utilisés) [44]

Le dosage antigénique du C1inh, C4 et C3c a été effectué par la technique d'immunonéphélométrie en utilisant l'automate **BN prospec** de la firme chez Siemens.



Figure 32 : BN prospec

Tableau 8 : Les valeurs normales de C1inh, C3 et C4

Les fractions	C1 inh	C4/C4c	C3/C3c
Les valeurs normales	0.21 à 0.39 g/l	0.1 à 0.4 g/l	0.9 à 1.8 g/l

-les valeurs normales de C3 et C4 sont pour des échantillons sériques et plasmatiques des sujets adultes sains.

-Les valeurs normales du C1inh sont pour des échantillons sériques. Les valeurs normales pour échantillons plasmatiques citratés sont : 0.18 à 0.32 g/l.

2-2-3-le CH 50 par Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

- **Principe :**

Le principe de ce test consiste à incuber des sérums de patients en présence d'un activateur de la voie classique amenant à la formation de CAM.

La microplaque contient des AC anti-CAM, après la formation du complexe AC-CAM, une immunoglobuline anti CAM-AC conjuguée à une enzyme est rajoutée formant ainsi un complexe (AC-CAM-conjugué), l'ajout de substrat de l'enzyme révèle les complexes formés par une coloration dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie. [44]

Alors l'activation du complément est appréciée en mesurant la formation du CAM par immunoenzymologie.



Figure 33 : microplaque d'ELISA



Figure 34 : le spectrophotomètre

- **Avantages :**

- Adaptée à la réalisation de large série
- Facilement accréditable.

- **Inconvénients :**

- Test non hémolytique
- Technique semi-quantitative.
- Onéreuse.

- **Valeurs normales : (88-147) $\mu\text{eq/ml}$**

B-Résultats et Discussion

Cette étude a été faite dans le cadre d'enquête familiale sur l'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh recrutant 75 membres répartis en trois familles ; famille M : 44,

famille B : 15 et famille H : 16.

On a pu explorer que 26 membres de ces trois familles pour poser le diagnostic de l'angioedème bradykinique héréditaire :

- **Famille M** : 4 membres (3 femmes et 1 homme).
- **Famille B** : 8 membres (6 femmes (3 enfants inclus) et 2 hommes).
- **Famille H** : 14 membres (9 femmes (un enfant inclus) et 5 hommes (3 enfants inclus)).

Pour 49 patients on C1inh a que des données cliniques concernant le caractère symptomatique ou non et l'histoire familiale.

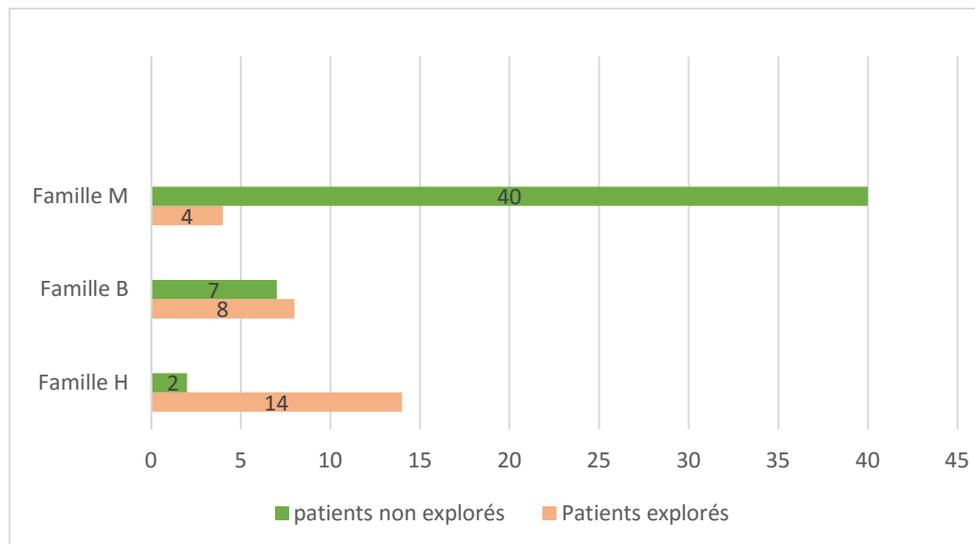


Figure 35 : Répartition des membres explorés et non explorés immunologiquement sur les 3 familles

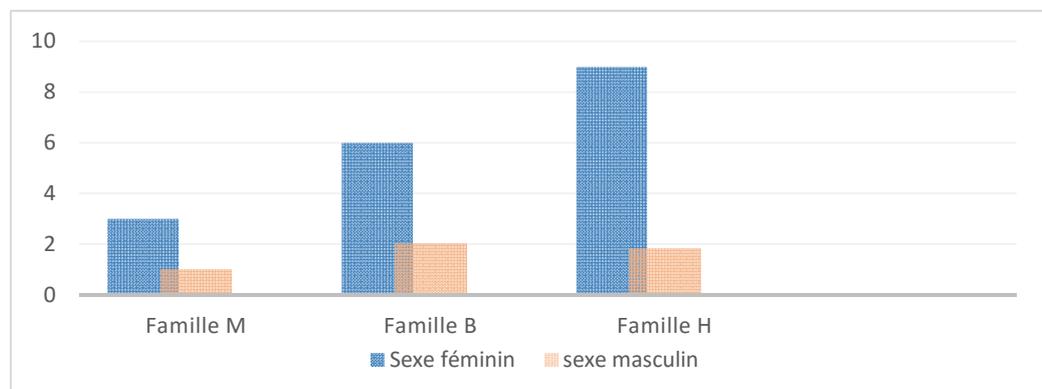


Figure 36 : Répartition des membres explorés immunologiquement sur les trois familles en fonction de sexe

Discussion

Seulement 34% des patients ont été explorés. Ce résultat peut être interprété comme suit :

Vue la chronicité et l'incurabilité de la maladie, l'indisponibilité du traitement, la méconnaissance de la maladie par l'entourage familial et médical et l'ignorance de ses risques et par la suite à l'inacceptabilité de la maladie par les patients.

Ces conditions rendent le malade plus difficile à diagnostiquer et à suivre.

La répartition des malades explorés en fonction de sexe montre une prédominance féminine. Cela peut être expliqué par le fait que dans notre population les femmes se portent plus volontairement à l'exploration pour un éventuel diagnostic.

Un autre obstacle rencontré, c'est l'onérosité relative de tests immunologiques explorant le système du complément, les réactifs ne sont pas tout le temps disponibles.

La possibilité de se déplacer chez ces familles a été discutée mais la délicatesse de conditions de conservation des prélèvements pour garantir des résultats précis était un obstacle majeur empêchant sa réalisation. (Voir Le CH50 chapitre résultats et discussion).

Les résultats rapportés dans cette série d'étude sont partagés en deux volets :

- Clinique
- Immunologique

1-Les manifestations cliniques

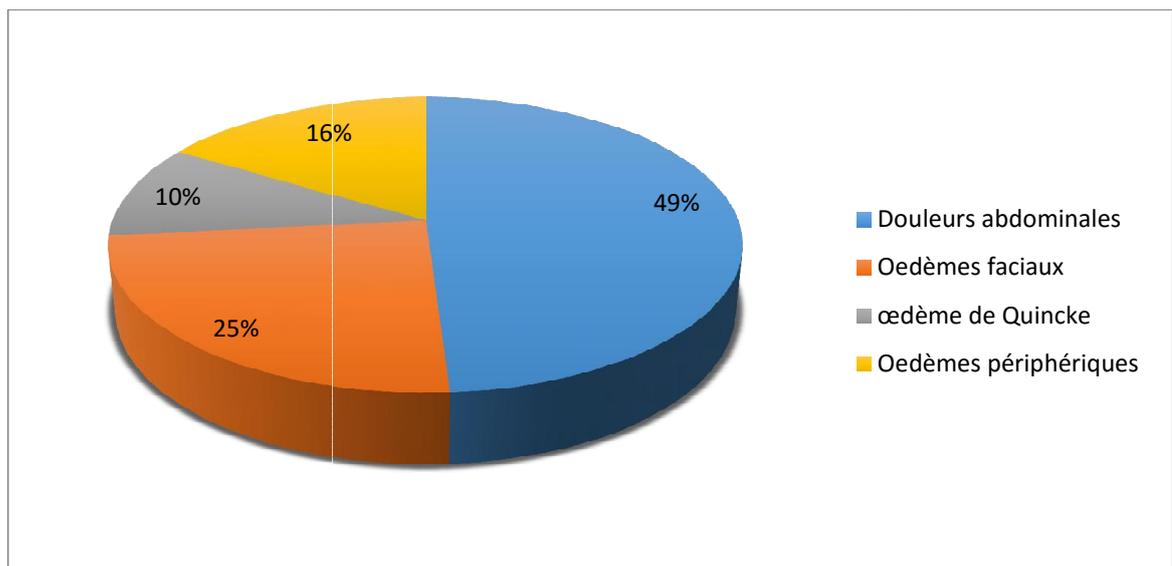


Figure 37 : Pourcentage des manifestations cliniques chez les trois familles

Discussion

Les manifestations cliniques de la maladie sont très variables, allant des manifestations digestives jusqu'aux œdèmes typiques de l'AOB ; localisés, non prurigineux et non érythémateux, ou alors des manifestations modérées jusqu'à l'œdème de Quincke mettant en jeu le pronostic vital.

Une variabilité interfamiliale et interindividuelle est décelée, chaque membre est un cas particulier à étudier à part.

Les membres symptomatiques présentent une intensité des symptômes après la puberté, en présence de notion de facteur déclenchant : microtraumatisme ou fatigue, extraction dentaire, imprégnation ou traitement oestrogénique et le stress.

Chez les 3 familles :

-Les œdèmes périphériques ou faciaux se prononcent beaucoup plus chez la famille M, les douleurs abdominales sont modérées, Ces œdèmes sont déclenchés par le stress. Une association à une allergie est détectée chez deux membres (MY et ZI voir tableau annex...).

- En se basant sur les données collectées. Une symptomatologie digestive comportant des douleurs abdominales, alternance diarrhée – constipation et des œdèmes touchant l'abdomen prédomine chez la famille B avec des œdèmes cutanéomuqueux, touchant les membres ou la face occasionnels et le facteur déclenchant majeur est le stress surtout chez les femmes et la fatigue occasionnée par la nature du métier exercé(maçonnerie, agriculture...) .Aussi on illustre par un cas asymptomatique (BF voir tableau annexes ...) qui est devenu symptomatique plus tard pour montrer le risque même chez les asymptomatiques.

- La plus part des membres de la famille H sont asymptomatiques (5 parmi 16 membre sont symptomatiques) 3 ont une symptomatologie évocatrice de l'AOB. Un manque de données est dû au refus à l'examen diagnostique pour les autres membres.

On a noté l'incrimination majeure du stress et traumatisme physique comme facteurs déclenchant chez les trois familles, Ce qui corrobore avec les résultats obtenus par **Cicardi** dans sa série de 104 patients italiens [22] et ceux rapportés par **Agostini** [2]

Malgré le manque des données, on a pu démontrer la gravité de l'atteinte laryngée « œdème de Quincke » qui est la complication la plus redoutable, les deux familles apparentées témoignent des attaques laryngées (5 membre) surtout après une extraction dentaire (muqueuses ORL)

Deux décès ont été recensés :

-Le premier, le décès de MH suite à un œdème de Quincke secondaire à une extraction dentaire.

-Le deuxième BR a subi un traumatisme crânien grave engendrant un œdème généralisé, vu la méconnaissance de la prise en charge de la maladie, le malade n'a pas été sauvé et il a succombé suite à son œdème cérébral.

La même complication a occasionné le décès de 10 % de malades ayant des œdèmes laryngés dans les études [30] de **Dr Djenouhat** et **Dr Chellah**[21] .

Chez une patiente (BK) on a constaté une diminution de la fréquence des crises durant la grossesse, contrairement à une autre (BF) qui a rapporté une aggravation des crises. Cela peut être expliqué par l'imprégnation oestro-progestative (les œstrogènes aggravent les crises alors que les progestatifs les apaisent) en plus d'un composant psychogène qui peut être impliqué. Les mêmes résultats ont été rapportés par une étude rétrospective de **Frank** [39]

Les œdèmes de MK se sont estompés après la ménopause (la baisse des œstrogènes qui sont responsables d'exacerbation des effets de la bradykinine en activant le FXII.) Nos résultats corroborent avec les données de la littérature.[6].

2-Les Paramètres immunologiques

L'exploration immunologique de 26 patients est partagée en deux types de tests :

-Tests de présomption : le dosage de C3, C4, CH50.

-Test de certitude : le C1inh antigénique.

Dans notre série d'étude quelques membres ont bénéficié de l'EPS comme examen de routine.

Ces tests ont été faits au début de l'enquête familiale, quelques prélèvements ont été conservés à -80C° pour une exploration ultérieure.

Les tests effectués en 2017 sont portés sur des anciens échantillons conservés à -80C°.

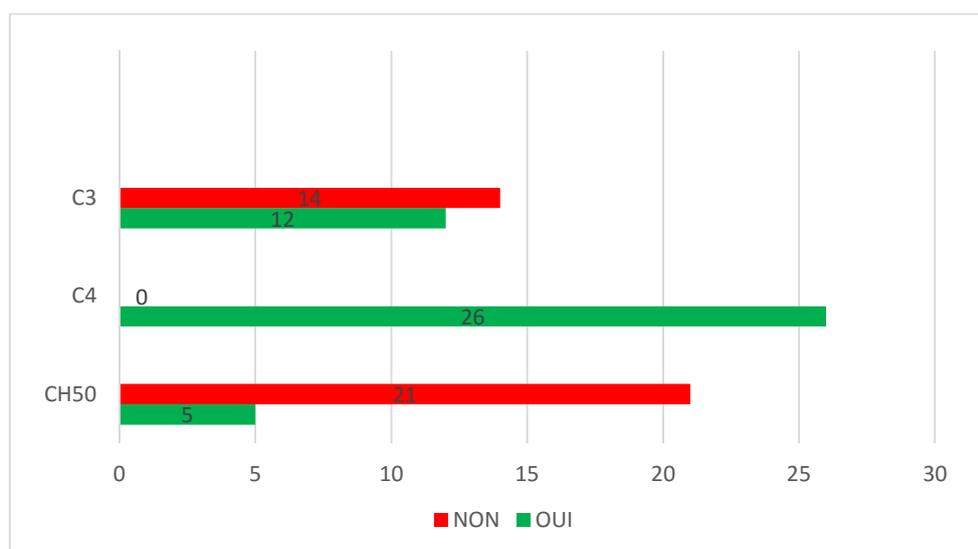


Figure 38 : Les tests d'orientation effectués

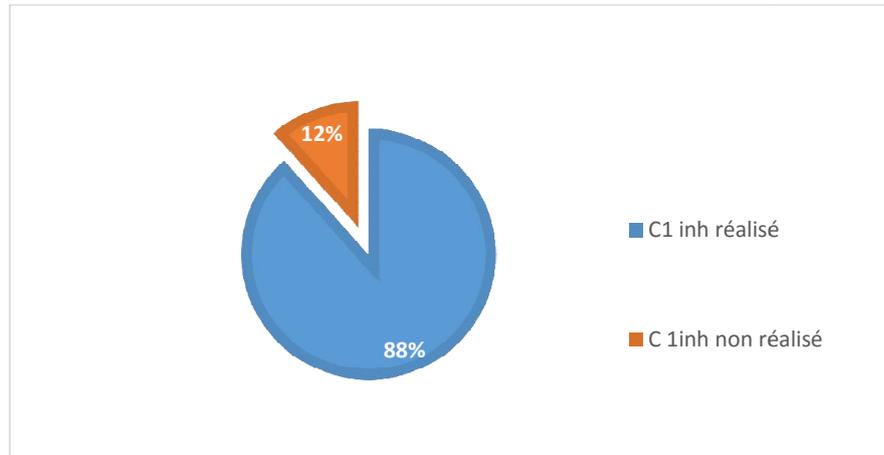


Figure 39 : Pourcentage des membres bénéficiant d'un dosage de C1inh

2-1-C1inh et C4

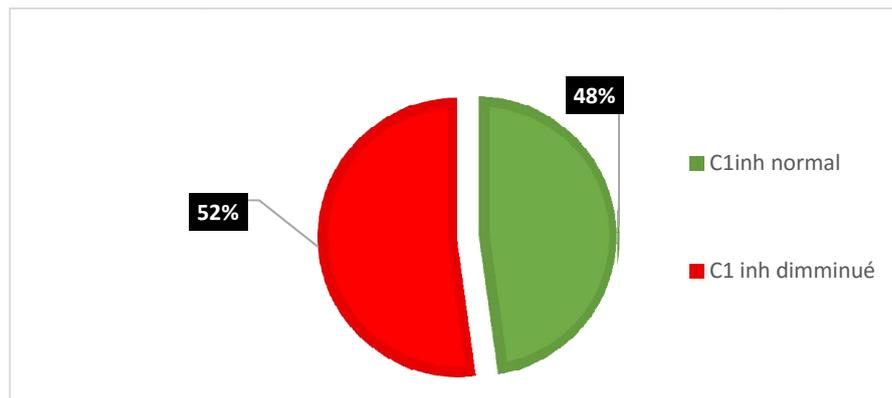


Figure 40 : Pourcentage des valeurs de C1inh

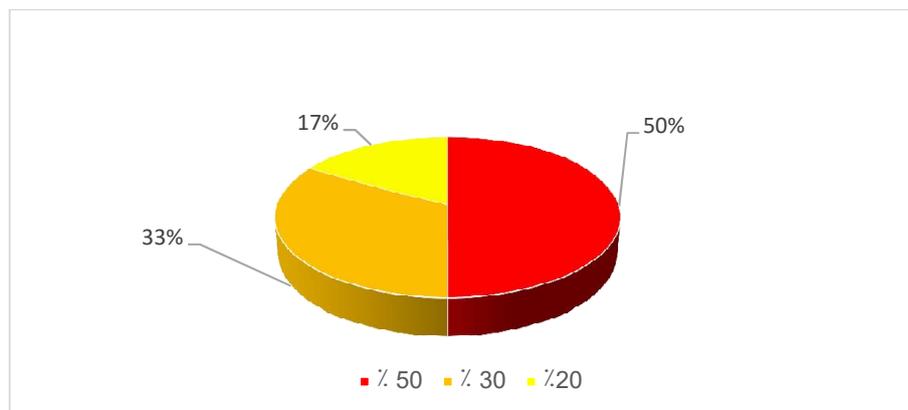


Figure 41 : Taux de diminution de C1inh

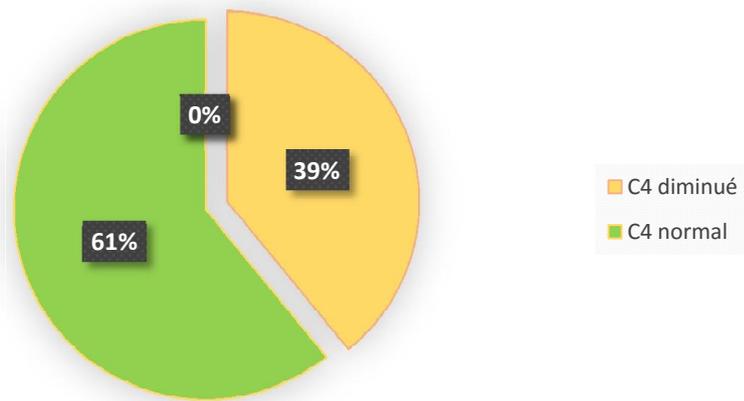


Figure 42 : Pourcentage des valeurs de C4

La valeur normale du C1 inh est (0.21-0.39) g/l et celle du C4 est (0.1-0.4) g/l.

Discussion :

88% de membres ont bénéficié de dosage de C1inh.

Il existe une corrélation entre le taux de C1inh et de C4 :

Une diminution de la concentration de C4 est aperçue lors d'une activation excessive de la voie classique du complément, son taux peut refléter la concentration en C1inh expliqué par l'existence d'une corrélation entre ces deux derniers.

Sachant que la valeur normale du C1inh antigénique est (0.21-0.39) g/l celle du C4 est (0.1-0.4) g/l.

a-Famille H :

Deux membres : frère et sœur (HI et H Ha voir tableaux annexes ...) sont certainement atteints (symptomatiques et leur C1inh est effondré au-dessous de 50% associé à C4 effondré de 50 %).

Un autre membre de la famille H fils de H I présente une symptomatologie positive, le dosage du C1inh et C4 a donné des taux normaux. Cette dissociation clinique et biologique peut être expliquée par le fait que le dosage n'a pas été réalisé au moment des crises puisque le déficit en C1inh est autosomique dominant ; 75% de la synthèse du C1inh est assurée par l'allèle muté et 25% par l'allèle normal. En absence d'une activation exagérée du complément l'allèle normal prend le relais donnant un taux normal de C1inh surtout chez l'enfant dont les crises de l'AOB avant la puberté sont rares et modérées.

Un autre dosage est recommandé pour une confirmation.

Ce même patient a présenté des hémorragies et épistaxis lors de sa circoncision. Une hypothèse reste à vérifier, est ce que c'est une conséquence de la maladie ? Par l'implication de C1inh dans la régulation de la fibrinolyse : le déficit en C1inh mène à une fibrinolyse non régulée donnant par la suite des hémorragies. Cependant le C1inh n'est pas le régulateur principal de cette voie ainsi la littérature n'a pas rapporté des cas ou des séquelles similaires.

b-Famille M :

4 membres sont atteints de déficit en C1inh (Annexes)

- Un avec C1inh et C4 très effondrés, $C1inh \leq 50\%$

- 3 membres ont : un $C1inh \leq 30\%$, C4 diminué sauf un mais tous ayant une symptomatologie positive ce qui confirme le diagnostic de l'AOB (I).

c-Famille B :

6 membres sont atteints (annexes)

3 membres avec un $C1inh \leq 50\%$ et C4 effondré, deux avec C1inh légèrement diminué $\leq 20\%$ un C4 diminué pour un et dans les normes pour l'autre.

Un avec $C1inh \leq 30\%$ et C4 dans les normes.

Un autre membre de la famille B non bénéficiant du C1inh a un C4 diminué nécessitant un C1inh antigénique pour confirmer le diagnostic de la maladie.

Alors 13 membres sont atteints ce qui équivaut à presque 50 % des membres bénéficiant de dosage de C1inh avec une répartition hétérogène sur les trois familles.

Malgré l'hétérozygotie, presque tous les malades ont une moyenne de C1inh diminué par presque 40% mêmes résultats trouvés par une autre étude algérienne .Ceci est expliqué par l'hypercatabolisme que subit le C1inh afin de limiter l'activation excessive de C1.[30]

6 patients ayant une valeur de C1inh inférieure à 50% de la valeur normale, 4 inférieure à 30% et 2 inférieure à 20%.Approximativement les mêmes résultats rapportés par **Hartmann** dans son étude sur 29 familles comportant 58 patients[43]et aussi par l'étude de **Farkas** en l'an 2000 faite sur 26 enfants. [37]

Un taux diminué de C4 en dehors des autres étiologies diminuant sa concentration (maladies autoimmunes, déficit hétérozygote en C4, cryoglobulinémie) oriente vers un déficit en C1inh dans la majorité des cas.

Les malades ont une concentration moyenne de C4 de 0.077 g/l ce qui rejoint le résultat rapporté par l'étude algérienne [30].ils ont presque tous une valeur de C4 diminué ce qui a été rapporté par les études de **Hartmann**[43], **Dr Chellal** [21] et **Drouet**. [34]

2-2-Le C3

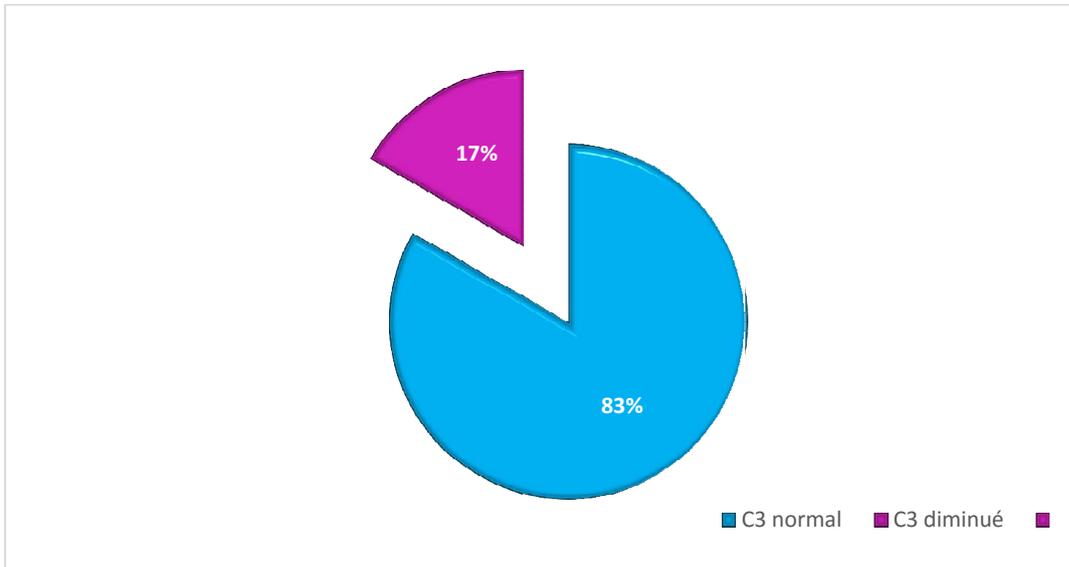


Figure 43 : Pourcentage des valeurs de C3

La valeur normale de C3 est (0.9-1.8) g/l

Le dosage de C3 a été effectué chez 12 membres (tableaux annexes). Chez la famille H ce paramètre n'a pas été effectué par manque de réactifs.

Discussion :

Presque tous nos patients ont un taux normal de C3, nos résultats corroborent avec ceux rapporté par **Dr Chellah** [21] bien que d'autres études montrent pourtant une légère hyperconcentration comme celles de **Drouet** [34] et **Nancey**. [57]

Parmi les 10 membres ayant un C1inh diminué (tableau 12) seulement deux membres ont un taux diminué de C3.

-MK : C3 < 0.041 avec C1inh << 0.029

-BR : C3=0.723 avec C1inh ≤ 0.1 (décédé)

Devant ce taux diminué de C3 une suspicion d'une maladie auto-immune sous-jacente a mené au dosage des FAN (auto-anticorp anti facteur nucléaire) chez la patiente MK (fraction C3 fait partie de la voie commune)

Cependant le dosage a révélé un taux au $1/80^{\text{ème}}$ qui est un seuil positif et qui doit être reconstrôlé. (le seuil positif est à partir de $1/60^{\text{ème}}$)

Le C3 est un test d'orientation qui n'est pas significatif comme le C4, il n'est pas lié directement au déficit en C1inh. C'est un facteur prédictif d'une complication de l'AOB I.

2-3-Le CH 50

Tableau 9: Les valeurs du CH50 par technique hémolytique

Patient	C1inh (g/l)	CH50 (%)
B M	?	81.43
B R	≤ 0.1	65.38
B F	?	42.62
MK	<< 0.029	12.44
BAS	0.13	87.7
BS	0.074	65
BKR	0.082	66.6

Valeurs normale est (80-120)%

Tableau 10 : les résultats du CH50 par la technique d'ELISA

Patient	CH50 µeq/ml
MH	39.82
B S	21.12
M K	33.82
H A	46.32
H Z	44.9
H Za	37.198
H K	42.92
B A S	112.35

L'unité : µeq/ml

Valeur de contrôle normal (88-147) µeq/ml

contrôle bas : (9-49) µeq/ml

Discussion

Le CH 50 explore la voie classique et commune du complément, la présence d'un déficit en C1inh (protéine régulatrice de la voie classique) induit une consommation des fractions du complément suite à une activation exagérée, de ce fait la valeur du CH 50 sera diminuée.

Le CH 50 chez nos patients atteints de l'AOB est dans les normes en dehors de crises et diminué lors de ces dernières. Le même résultat a été rapporté par **Hartmann**. [43]

- **CH50 par technique hémolytique**

7 membres ont bénéficié du CH50 par technique hémolytique dans un autre laboratoire (institut Pasteur en 2010) (tableau 9).

Le CH50 a été trouvé diminué chez 5 membres symptomatiques, une forte possibilité que ces patients ont été explorés au moment des crises.

Un 6^{ème} membre symptomatique a un taux du CH50 dans les normes, ce résultat peut être expliqué par le fait que ce patient a été exploré en dehors des crises.

- **CH50 par technique ELISA**

En continuant les explorations manquantes sur les prélèvements conservés, le test du CH50 a été lancé par la technique ELISA sur les sérums de 8 patients (tableau 10).

La courbe de standard est validée ainsi que les contrôles donc les valeurs des échantillons lancés peuvent être déduites par extrapolation.

a-La famille M :

La patiente MK a un CH50 diminué (33.82 µeq/ml), le même sens de variation par la technique hémolytique 12.44%.la patiente a été explorée au moment des crises.

En raison de manque de prélèvements et réactifs les autres membres n'ont pas été explorés.

b-La famille B :

La patiente BAS a un CH 50 normal de 112.35 µeq/ml ce qui correspond à la valeur normale obtenue par la technique hémolytique 87.7%. Cette patiente symptomatique a été explorée en dehors des crises.

La patiente BS symptomatique a eu un CH50 diminué 21.12 µeq/ml, même sens de variation de CH50 par la technique hémolytique 65%, elle a été explorée au moment des crises.

c-La famille H :

Une contradiction a été observée entre les valeurs du CH50 obtenues par cette technique et les résultats des autres tests (la symptomatologie, C1inh, C4) même si on n'a pas des valeurs obtenues par une autre méthode pour comparer.

Les patients confirmés comme non atteints ont par cette technique un CH50 diminué.

Par exemple : B HZ asymptomatique, C1inh normal, C4 normal, elle a eu un CH50 de 39.82µeq/ml une valeur basse qui aurait été obtenue si la patiente était atteinte et au moment des crises (voir annexes).

La première étiologie à vérifier est une activation spontanée et consommation préanalytique des fractions du complément (C1,C4,C2,C3, C5-C9) suite à des conditions de prélèvement ou conservation non respectées rigoureusement (prélever, centrifuger à +4C° et conserver à -80C°) vu la sensibilité et la facilité de leur activation avant de penser à d'autres étiologies.

Les résultats obtenus faussement positifs sont dus au non-respect rigoureux des conditions préanalytiques.

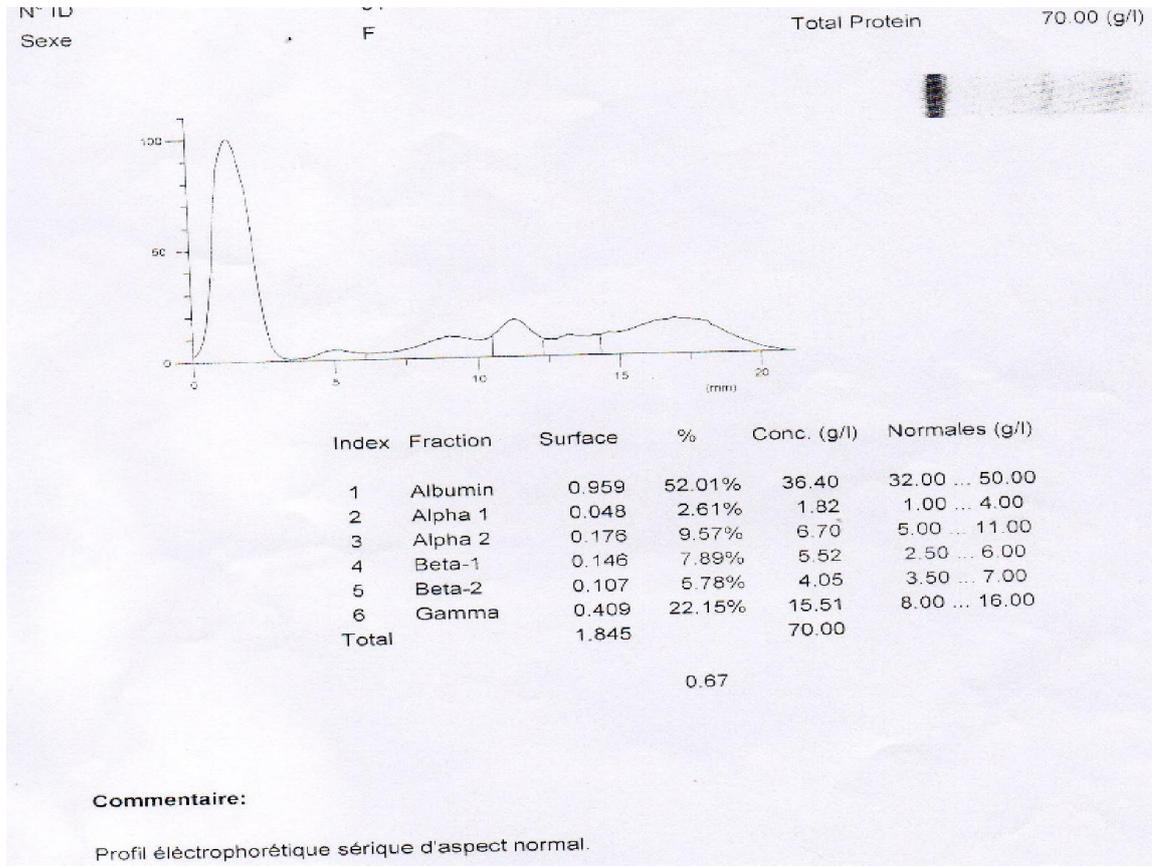
Une autre difficulté se rajoute à l'exploration immunologique de l'AOB ; la qualité des échantillons vu que la majorité des tests effectués explore le système du Complément. En plus ces tests sont relativement onéreux.

Un CH50 diminué ne peut être considéré comme un test diagnostique de l'AOB I surtout s'il est seul, il faut s'assurer dans ce cas que le patient :

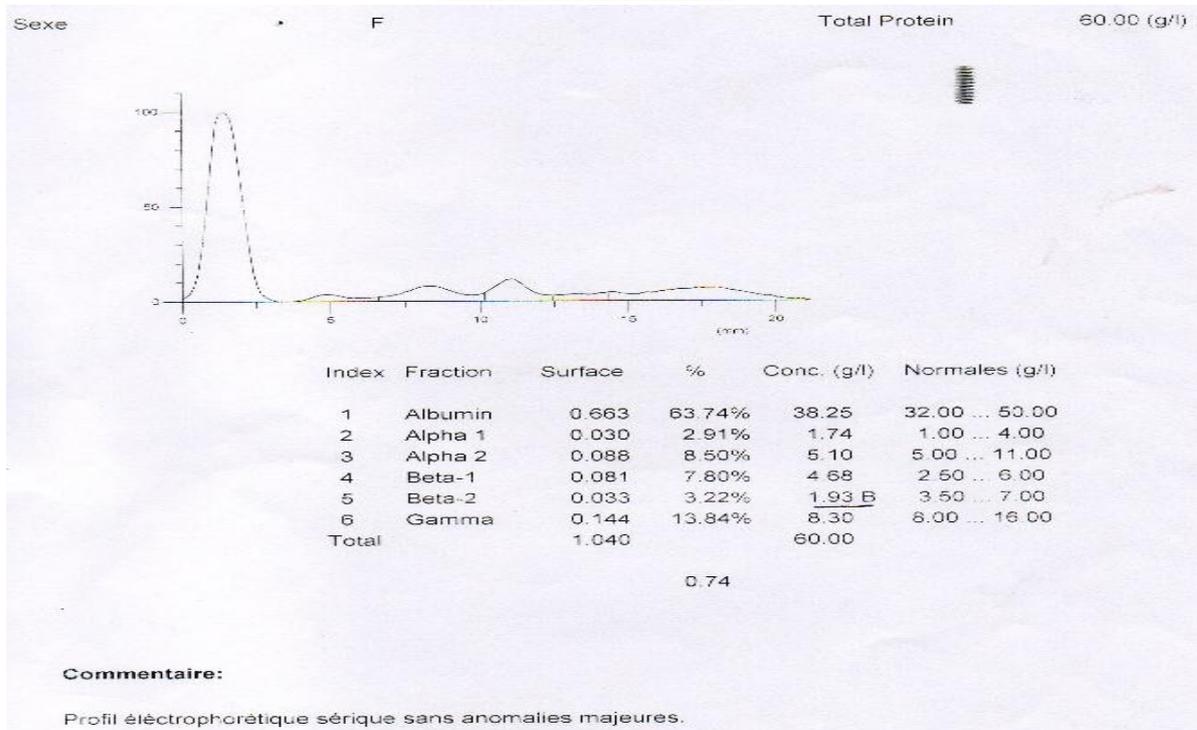
-N'est pas sous androgénothérapie (Danazol) qui peut donner des taux de CH50 se situant aux alentours des normes inférieures.

-Ne présente pas de déficit héréditaire en C4b. [30]

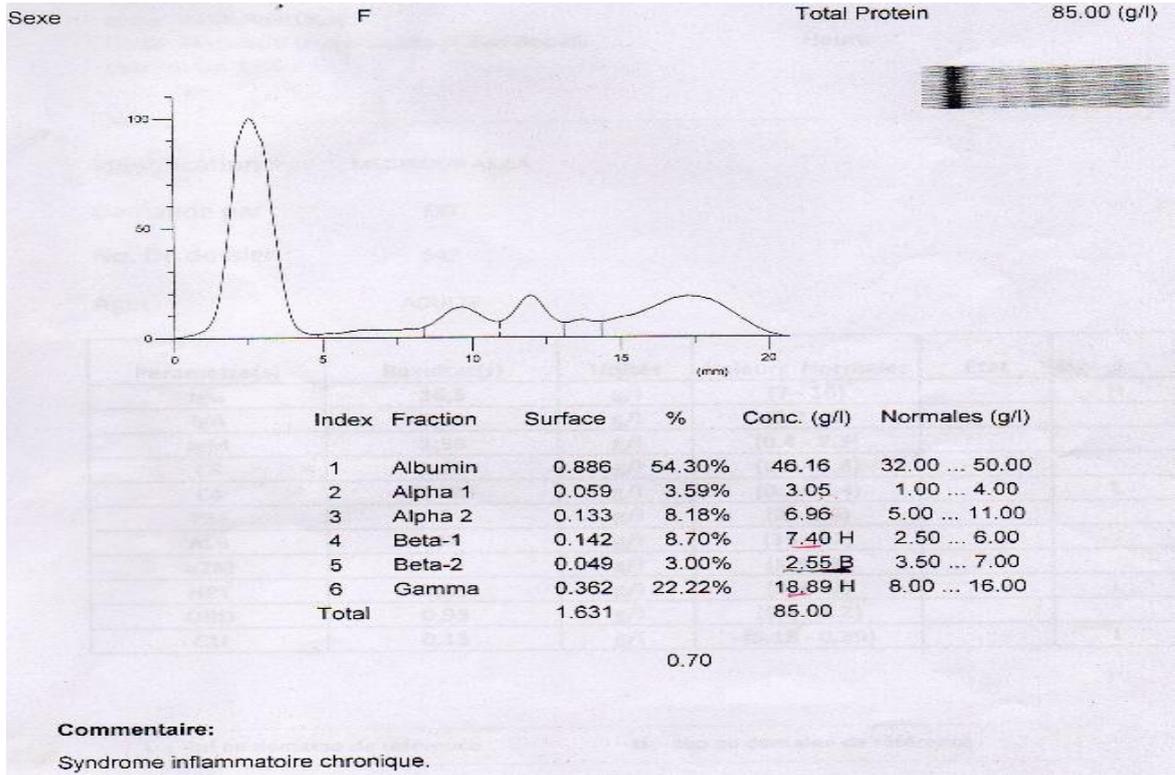
2-4- EPS



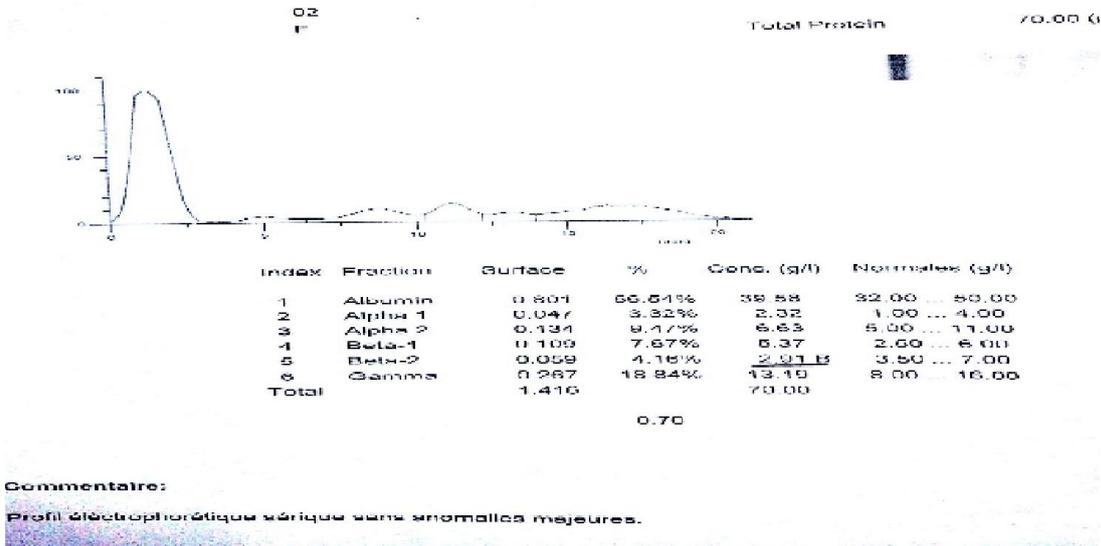
EPS de H BZ



EPS de MK



EPS de MA



EPS de BS

Figure 44 : Profils de L'EPS réalisés

Discussion

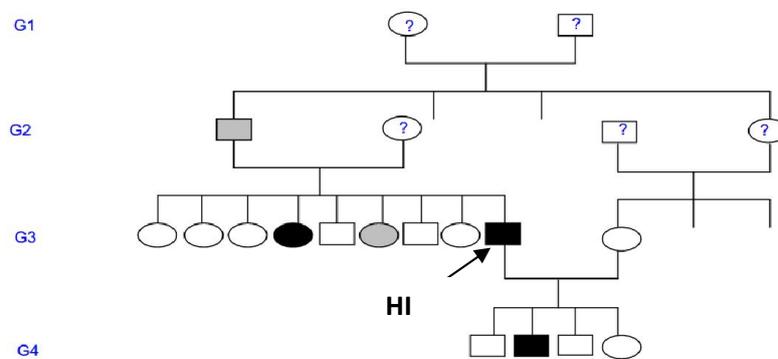
L'électrophorèse des protéines sériques n'est pas recommandée dans la démarche internationale pour diagnostiquer l'angioedème bradykinique par déficit en C1inh. Elle est le test de routine le plus simple demandé dans le cadre d'une exploration immunologique afin de rechercher une anomalie commune ou un déficit.

En raison de la disponibilité de sérums et aussi l'EPS n'est significative qu'à partir de 30 ans on a pu réaliser l'EPS de 4 membres (3 symptomatiques et un non atteint)

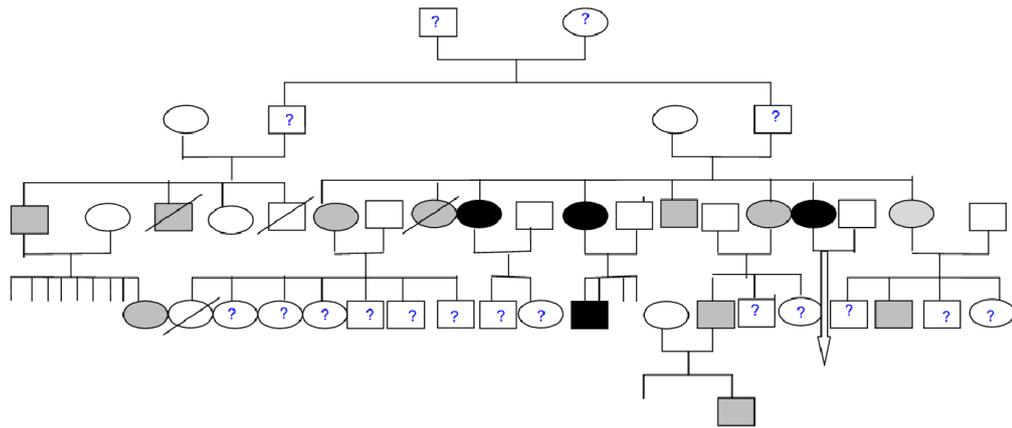
Le profil de l'EPS des membres atteints (MK, MA et BS) a une allure générale normale, on constate une diminution de la zone $\beta 2$ qui peut correspondre à la fraction C3 du complément qui migre dans la zone $\beta 2$ avec d'autres protéines telle que la transferrine. Une diminution de cette zone est généralement due à la diminution de la fraction C3, confirmée par le dosage de celle-ci.

Le profil de EPS de BZ non atteinte a une allure générale normale y compris la zone $\beta 2$.

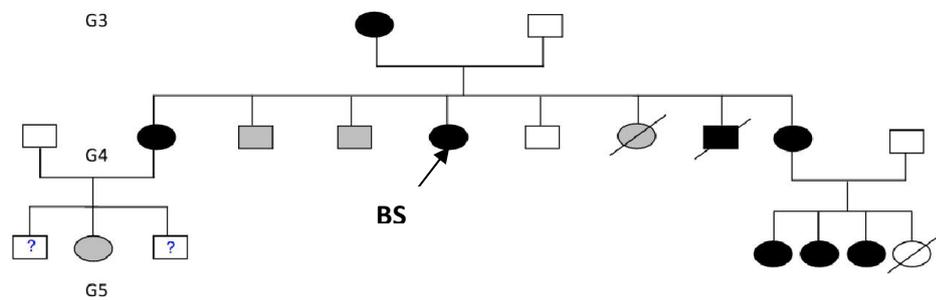
3-La génétique



L'arbre généalogique de la famille H



L'arbre généalogique de la famille M



L'arbre généalogique de la famille B

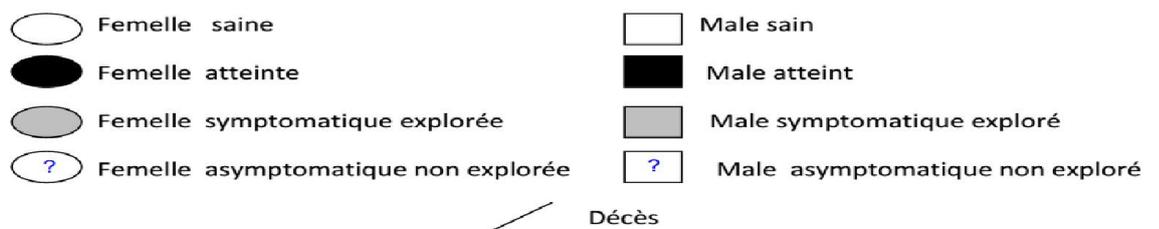


Figure 45 : Arbres généalogiques des 3 familles

Discussion

L'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, de ce fait un parent atteint forcément a un descendant atteint et l'inverse.

Alors un membre présentant la symptomatologie (tableaux annexes) en présence de la notion d'un facteur déclenchant et d'une histoire familiale est un suspecté atteint de l'AOB I, cette atteinte est confirmée par une exploration immunologique (dosage de C1inh et C4).

L'absence de la symptomatologie chez un membre de la famille n'écarte pas l'atteinte, seulement une exploration immunologique le fera.

En se basant sur ces notions, les arbres généalogiques de chaque famille ont été établis sur les critères suivants :

- L'histoire familiale
- La symptomatologie
- Le C1inh antigénique

Il en résulte :

-Un patient de la famille symptomatique et ou ayant les tests d'orientation en faveur d'AOB (CH50 diminué, C4 diminué, C3 normal ou diminué) est désigné suspecté ou symptomatique non exploré.

-un patient ayant un C1inh diminué est désigné atteint d'AOB I.

Ces arbres généalogiques illustrent bien la transmission autosomique dominante, chaque membre atteint ou suspecté transmet la maladie à ses descendants. Ce résultat corrobore avec ce qui a été rapporté par l'étude de **Dr Chellah**. [21]

La notion de transmission liée au sexe n'est pas trouvée, l'atteinte des femmes et des hommes par conséquence est équivalente. Ce qui rejoint les résultats rapportés par une étude menée aux Etats Unis sur un groupe d'enfants atteints d'AOB I par **Bennett et Craig**. [9]

Le risque de transmission de l'AOB I est plus important lors d'un mariage consanguin (HS et BZ). Le fait que la patiente BZ n'est pas atteinte écarte une homozygotie chez les descendants (la forme la plus sévère).

On note aussi que le nombre de patients atteints augmente d'une génération à l'autre, cela est interprété par le mode de transmission autosomique dominant de la maladie menant à une possibilité de 50% d'avoir les descendants atteints si le géniteur est atteint.

4-Cas cliniques

Vu que l'AOB I se caractérise par une variabilité interindividuelle sur le plan clinique, les circonstances de survenue de crises et leur évolution et même sur le plan biologique, cet ouvrage tient compte d'étudier deux cas cliniques afin de mieux comprendre l'AOB I.

Deux cas cliniques ont été choisis, de sexe différent, en plus ce sont les premiers membres à découvrir dans chaque famille. Les circonstances de découverte et les renseignements clinico-biologiques les rendent les meilleurs cas cliniques à étudier.

4-1-Premier cas clinique

Il s'agit de monsieur H I, un patient âgé de 34 ans, marié depuis 12ans (mariage consanguin du côté de père), issu d'une famille constituée du: père âgé de 80 ans, 5 sœurs et 2 frères. Mr H I est le père de 4 enfants : une fille et 3 garçons.

Histoire de la maladie

- **Antécédents personnels**

***Profession** : maçon

* **Médicaux**

-Notion de tuméfaction des extrémités de façon paroxystique depuis 6 ans, non prurigineuse et sans facteur déclenchant déterminé et qui cède spontanément.

-Allergie respiratoire modérée depuis l'enfance.

-A l'âge de 24 ans, des douleurs abdominales intenses simulant une colopathie avec perte d'appétit progressive.

- A l'âge de 28 ans, un œdème des membres apparait surtout au niveau des membres supérieurs suit aux travaux exercés; au rythme de 2 fois par mois, cet œdème est indolore, rouge avec démangeaisons spontanément résolutifs après 24 heures.

- 2 épisodes d'œdème facial et un d'œdème laryngé (œdème de Quincke) post traumatiques.

-Œdème des membres inférieurs semblable à celui des membres supérieurs mais qui est moins fréquent.

-Œdème au niveau des parties intimes fréquent (syndrome d'hydrocèle).

-Douleurs abdominales cycliques motivant à chaque fois l'échographie abdomino-pelvienne qui objective des épanchements péritonéaux mais non exploré par la suite.

* **Chirurgicaux** : -Appendicectomie en 2011 dont l'examen anatomopathologique a confirmé l'aspect d'une appendicite aigue.

▪ Antécédents familiaux

-A l'interrogatoire le père de Mr HI a présenté une symptomatologie semblable à celle de son fils ; héritée du côté maternel mais ce cas reste non exploré.

-L'épouse de Mr HI qui est sa cousine âgée de 34 ans ne présente aucune symptomatologie jusqu'à présent ni d'antécédents médicaux sauf qu'un avortement précoce.

-La sœur H de Mr HI a présenté une symptomatologie typique de l'AOB avec un antécédent d'appendicectomie.

-L'enfant A l'ainé de Mr HI âgé de 10 ans a présenté des œdèmes très importants suite à une fracture, épistaxis avec des hémorragies abondantes à la circoncision.

- Les signes cliniques de Mr HI comportaient des douleurs abdominales cycliques pour lesquelles il a bénéficié de multiples examens échographiques abdominaux et pelviens ainsi qu'une échographie scrotale.

-Echographie abdominopelvienne (1) faite en 2011

Cette Echographie a montré des anses intestinales discrètement dilatées, épanchement péritonéal de moyenne abondance (inter hépato rénal gouttière pariéto-colique gauche et pelvien).

-Echographie abdominopelvienne (2) faite en 2012

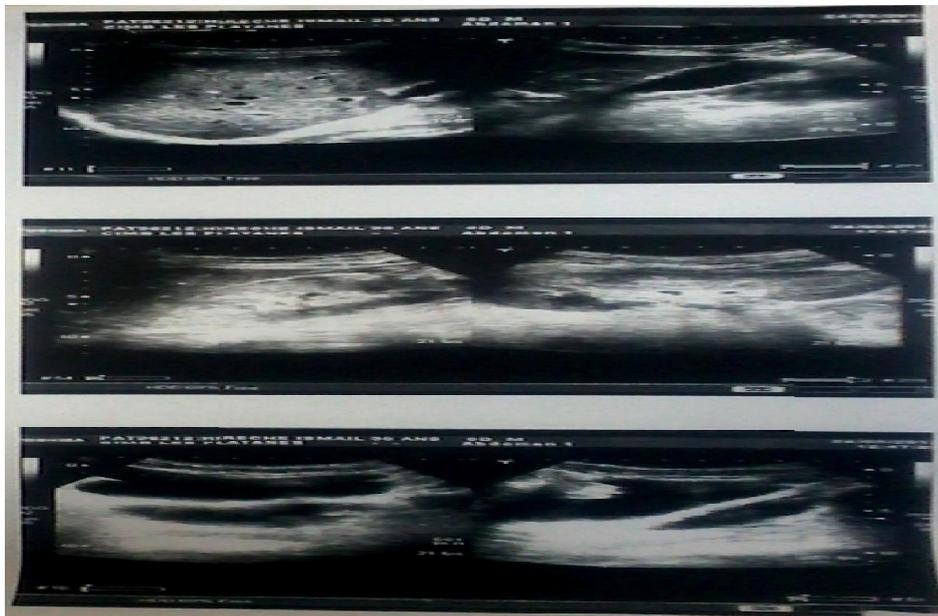


Figure 46 : Echographie abdominopelvienne

Une réaction liquidienne péritonéale pelvienne et au niveau du récessus de Morrison sans anomalies des organes pleins abdominaux mais un avis chirurgical était fortement souhaitable du fait du contexte aigue du patient.

-Echographie scrotale faite en 2015

Le résultat était dans les limites de la normale.

Mr H I a été admis à l'hospitalisation au CHU – DOUERA en 2015 et l'étude de son dossier médical a donné les résultats suivants :

1-Motif d'hospitalisation : Le début de la symptomatologie remonte à un mois marqué par l'installation d'un syndrome douloureux abdominal mais le malade n'a pas consulté jusqu'au jour de son admission vu l'aggravation de sa symptomatologie. Une échographie abdomino-pelvienne a été faite dans le cadre d'urgence ayant objectivé une ascite de moyenne abondance d'où son admission pour une exploration.

2-Les examens réalisés dans le cadre de la prise en charge hospitalière de Mr H I

a-Examens cliniques

-Examen à l'admission révélant l'état général du patient avec prise de TA, T, FC, glycémie, Labstix.

-Examen abdominal, examen cardiovasculaire et autre lymphoganglionnaire.

b-Examens radiologiques

-Echographie abdomino-pelvienne, Téléthorax de face.

-Une FOGD (Fibroscope œsophage-gastroduodénale) était aussi réalisé révélant une antrite érythémateuse minime et une duodénite non spécifique.

- Les résultats des explorations citées ci-dessus étaient sans anomalies.

c-Examens biologiques

1-Non immunologiques

-GR : $5.4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ HB : 13.8 g /dl plaquettes : $257 \times 10^3 / \text{mm}^3$
--

- Urée : 0.30 g/l , Créat : 7 mg/l , Ca^{++} : 1.22
--

- TSH- US :1.02 , FT3 / FT4 : 4.05 / 11.33
--

- Sérologie virale (HBS - HCV - HIV) : négative

- CRP : 13 mg /l VS : 3 mm H1

-EPP: profil sans anomalies

-A la sortie Mr H I a bénéficié d'une trithérapie anti *Helicobactère Pylori* : (Aomxicilline 1g/j métronidazole 1-5 g /j oméprazole 40 mg /j).

- Lors de son hospitalisation, 2 diagnostics potentiels ont été évoqués : **Œdème angioneurotique et FMF (Fièvre Méditerranéenne Familiale)**, le malade était adressé à la consultation au service de médecine interne pour suivi d'où une exploration immunologique était indispensable afin de poser le diagnostic de certitude.

2- Immunologiques

Une année suivant son hospitalisation Mr HI a pu bénéficier d'une exploration immunologique en 2016 ; la première faite au niveau de l'Institut Pasteur et la deuxième au niveau de l'UHU Hassiba Ben Bouali. Les résultats étaient :

Tableau 11 : Les résultats de l'exploration immunologique de HI

Paramètre	Résultats (g/l)	VN (g / l)	Paramètre	Résultats(g / l)	VN (g/l)
C1inh	≤0.059	0.21-0.39	C1 inh	0.09	0.22 - 0.38
C4	0.0158	0.1-0.4	C4	0.031	0.29 - 0.692
			C3	0.975	0.811 -1.97

Discussion de cas clinique

La symptomatologie de Mr H I a débuté depuis son enfance (âge de 6 ans) elle a été marquée par des accès paroxystiques d'œdèmes touchant les extrémités, des récurrences de douleurs abdominales cycliques ont été aussi rapportées avec une augmentation remarquable de la sévérité des crises au cours de sa croissance, ce tableau clinique ne s'est complété qu'après la puberté.

La révélation de la maladie chez Mr H I ne s'est établie qu'à partir de l'âge de 24 ans, par un tableau typique d'œdèmes des membres inférieurs et supérieurs ainsi que des douleurs abdominales cycliques émettées d'œdème de Quincke qui était en rapport de sa profession (les travaux exercés et les traumatismes potentiels sont considérés comme facteurs déclenchant des crises).

Un antécédent d'appendicectomie a été rapporté ce qui corrobore avec la littérature. [58]

La clinique de Mr H I ainsi que les résultats des explorations plaident en faveur d'un AOB mais rien n'était confirmé en raison de l'absence de suivi médical par l'irrégularité de la part du patient. La notion d'histoire familiale était bien marquée par l'atteinte du père de Mr H I cependant l'enquête familiale n'a pas été poursuivie correctement du fait de changement des endroits de consultation. .

La confirmation de diagnostic d'AOB n'avait lieu qu'après une exploration des fractions du complément à notre niveau mettant en évidence un dosage antigénique de **C1 inh ≤ 0.059 g / l** et de la fraction **C4= 0.0158 g / l** qui étaient effondrés en dehors de toute pathologie auto-immune ou allergique d'où le diagnostic de certitude d'AOB a pu être posé.

Aucune exploration complémentaire récente n'a été faite de la date citée ci-dessus et les résultats collectés restent des données rétrospectives.

4-2- Deuxième Cas clinique

Il s'agit de la patiente B S, âgé de 34 ans, célibataire originaire de BOUGUERRA, issue d'un mariage non consanguin, la famille est constituée de : deux parents ,4frères et 3 sœurs.

Histoire de la maladie

▪ Antécédents personnels

-Depuis l'enfance la patiente a souffert de douleurs abdominales et rash cutané non allergique post traumatique, des œdèmes faciaux et des œdèmes au niveau des membres inférieurs avec une fréquence d'une crise par an dès la puberté.

-A l'âge de 25 ans, la patiente a présenté un œdème facial et a consulté chez un allergologue. Ce dernier vue l'histoire de sa maladie a suspecté d'emblée un angiœdème de type I (déficit en C1inh). La confirmation fut menée par le résultat du dosage immunologique au niveau de l'Institut Pasteur.

-La patiente a été adressée par le médecin allergologue au service de médecine interne du CHU BENI MESSOUS où elle a été suivi par un interniste qui lui a prescrit le **Danazol** pendant un an puis substitué par l'acide tranexamique (**Exacyl** 500 mg) à cause des effets secondaires et de son efficacité réduite.

- Au cours de son suivi la patiente a présenté un œdème laryngé suite à une extraction dentaire.

- En 2014, après une crise abdominale simulant à un abdomen chirurgical aigue, le diagnostic d'une ischémie mésentérique a été retenu suite à la pratique d'une TDM raison pour laquelle elle a été orientée vers le service de médecine interne et de cardiologie (CHU Frantz Fanon) pour :

-Un traitement thrombolytique d'urgence (antistreptolysine).

- Puis suivi pendant 8 mois par un anticoagulant (anti-vitamine K **Sintrom**) avec suivi rigoureux d'INR.

- Le 08/12/2014, elle a été adressée au laboratoire d'immunologie UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) dans le cadre de suivi pour la pratique du bilan suivant : EPS, CRP, ACL, ANTI β_2 ,6GP1 par un médecin interne (CHU FF).

Suite à un taux effondré du C4 le dosage du C1inh s'est imposé, un deuxième dosage avec un nouveau prélèvement a été réalisé aussi qu'un interrogatoire avec enquête familiale.

- L'interrogatoire réalisé par une immunologiste a trouvé la notion :

-des épisodes œdémateux caractérisés par leur aspect différent d'œdème allergique.

-des œdèmes faciaux à raison d'une crise par mois (dure 4 à5 jours, voir figure 47).

-des œdèmes touchant les membres supérieurs.

- des manifestations digestives : douleurs abdominales, alternance, constipations, diarrhée, des vomissements.

-des œdèmes hémorragiques secondaires à un traitement par AVK.

Ces crises étaient souvent déclenchées par : un traumatisme physique ou le stress.

-la patiente a présenté aussi une gastrite, un micro kyste dystrophique du quadrant supéro interne du sein droit, des dysménorrhées et une hypervilosités (forte probable secondaire au **Danazol**).

▪ **Antécédents familiaux**

A l'interrogatoire :

La maman de BS âgé de 62 ans présente :

-Œdèmes importants des membres, œdème facial, œdème de Quincke surtout à une extraction dentaire.

-Les œdèmes sont clairement diminués après la ménopause.

-3 soeurs avec une symptomatologie positive

➤ **BF** : Douleurs abdominales fréquentes.

➤ **BK** : Douleurs abdominales intenses au niveau de l'hypochondre gauche.

➤ **BA** : Douleurs abdominales, œdèmes de la face, décédée par une insuffisance rénale à l'âge de 12ans.

-4 frères

➤ **BM** : asymptomatique

➤ **BT** : avec Douleurs abdominales

➤ **BRH** : Douleurs abdominales surtout après une fatigue.

➤ **BR** : décédé suit à un traumatisme crânien et complication de son état par un œdème de Quincke.

-Le père : rien n'a été signalé.

1-L'exploration

1-1-Explorations cliniques

1-1-1-Interrogatoire

L'anamnèse décèle les signes cliniques suivants :

-Œdèmes faciaux.

-Œdèmes non érythémateux des membres inférieurs et supérieurs peu fréquents.

- Douleurs abdominales, alternance vomissements, constipation, diarrhée.

-Œdème de Quincke.

- Stress et fragilité.

1-1-2-L'exploration radiologique

- **Echographie abdominale d'urgence 18/05/2014** : a montré la présence d'une ascite de moyenne abondance occupant le pelvis, les gouttiers et l'espace intersplénorénale plus épaissement digestif avec présence du liquide en interauses.

-**Echographie abdominale 18/10/2014** : a montré la présence d'un épanchement liquidien de moyenne abondance en urter hépatorénale, urter splino rénale.

-**Echo doppler hépatique 14/05/2015** : a montré l'absence de signes morphologique d'HTP.

-**Examen radiologique : transit du grêle aux hydrosolubles 25/10/2014** : une absence d'anomalie.

-**TDM + une échographie 23 /03/2014** : qui ont montré un liquide péritonéal de moyenne abondance et une ascite de moyenne abondance.

-**Angioscanner 29/04/2014** : a montré l'absence de signes directs ou indirects d'infarctus mésentérique.

-**Mammographie 21/10/2014** : a montré un microkyste dystrophique du quadrant supéro-interne du sein droit.

1-2 Les explorations biologiques

- **Non immunologiques** : manque de données.
- **Immunologiques** :

-**Electrophorèse des protéines sériques 05/2017** : sans anomalies.

-Dosage des fractions du complément

Tableau 12 : Les résultats de l'exploration immunologique de BS

	C1inh	C4	C3	CH50
Premier dosage 20/05/2010	0,051 g/l	0,0215	0,782	65%
Deuxième dosage 16 / 12/ 2014	0,071g/l	0,027g /l	0,96g/l	/
Troisième dosage 06/01/2015	0,083g/l	≤0,054 g/l	1,07 g/l	/
Quatrième dosage 07/01/2015	≤≤0,029 g/l	≤0,013 g/l	≤0,041 g/l	21,12μeq/ml VN : 88- 147 μeq/ml

Valeurs normales

- C3 :0,9 -1,8 g/l
- C4 :0,1- 0,4 g/l
- C1inh :0,21- 0,39 g/l
- CH50 :80-120% (technique hémolytique) /88-147μeq/ml (par ELISA)

Un C4 effondré, un C1inh très diminuée et C3 diminué avec un CH50 mesuré par technique hémolytique diminué ont orienté vers un angioœdème par déficit en C1inh pour le premier dosage.

Les fractions du complément étaient effondrées sauf le C 3 dans le deuxième dosage.

Donc la patiente a été prélevée pour une autre fois en pleine crise et les résultats sont les suivants :

- C₄ diminué à 0,013g/l.

-La concentration du C1inh mesurée par un test pondéral est de 0,029g/l (0,18_0,39).

-C₃ : diminué 0,041

-Un CH50 mesuré par une technique ELISA diminué à 21,12ueq /l.

-Recherche des auto-anticorps : en 09/02/2015

1- Auto- anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte : résultat négatif.

2- Anti phospholipides par ELISA :

-anti-cardiolipine : anti-IgG/ anti-IgM : Résultat négatif.

- anti β 2 glycoprotéines 1(β 2GP1) : Résultat négatif.

Conclusion

Une enquête familiale bien menée qui révèle des cas similaires dans l'ascendance et la descendance.

Un dosage du C1inh, C4 à plusieurs reprises qui retrouve un taux très bas nous ont permis de poser le diagnostic de l'angioedème héréditaire type I selon les recommandation de the Hereditary Angioedema International Working GroupAllergy 2014.

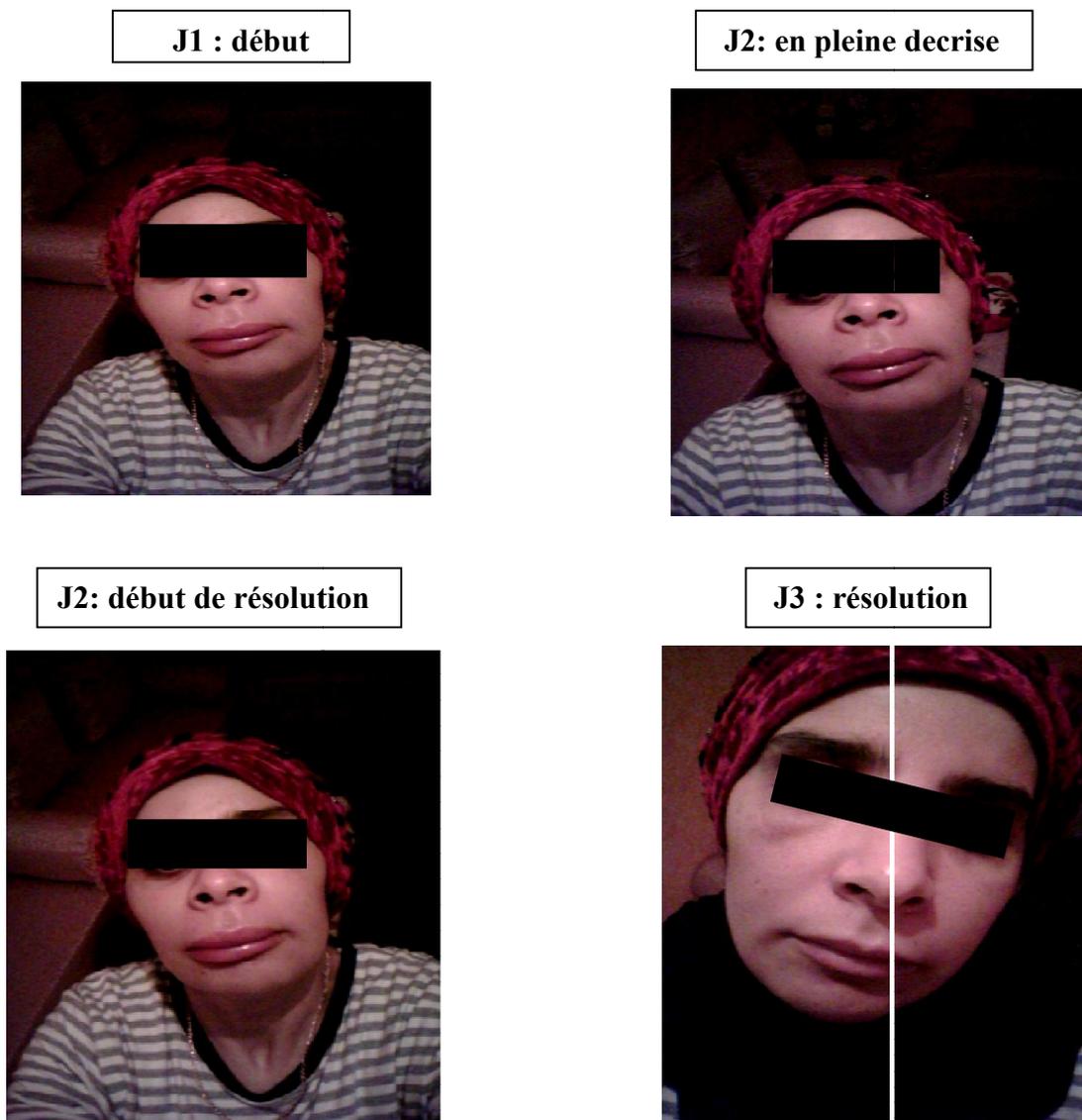


Figure 47 : Une crise d'œdème facial chez BS par ordre chronologique

- **Evaluation de risque de la maladie**

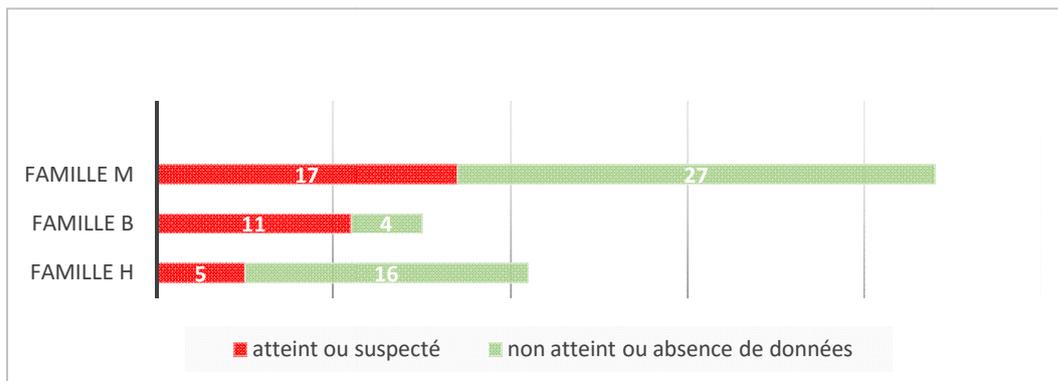


Figure 48 : Répartition des membres atteints ou suspectés sur les trois familles

En conclusion, 32 membres entre 75 sont atteints ou symptomatiques non explorés. Parmi les 26 membres bénéficiant d'une exploration immunologique 13 sont confirmés atteints.

7 membres sont décédés, deux sont passés suite à un œdème de Quincke ; un appartenant à la famille B (BR), il est décédé par un œdème cérébral compliqué par un œdème laryngé et abdominal.

Le 2^{ème} de la famille M (MH) non exploré et symptomatique, décédé par œdème de Quincke.

Les 5 restants décédés suite à autres causes ; deux entre eux étaient symptomatiques, les autres non.

Taux de mortalité = nombre de décès toutes causes confondues/ la population de référence

$$= 7/75 = 9.33\%$$

Taux de mortalité spécifique = nombre de décès par l'AOB I / la population de référence

$$= 2/75 = 2.6\%$$

Taux de mortalité proportionnelle = nombre de décès par AOB I / nombre de décès toutes causes confondues = $2/7 = 28 \%$

Taux de létalité = nombre de décès par AOB I / nombre de population ayant un AOB I

$$= 2/32 = 6.25\%$$

On note que cette maladie emporte un risque élevé sur les patients atteints, mais on doit mentionner que ce n'est pas que la maladie qui met en danger la vie ; c'est l'absence de la prise en charge de ces patients lors des crises. Cela d'un côté, et le diagnostic retardé ou erroné d'un autre comme le cas de la patiente BS qui a bénéficié d'une prise en charge inadaptée et par la suite une aggravation de son état ce qui risquait de mettre son pronostic vital en jeu.

Théoriquement, tout cela est dû à la méconnaissance de la maladie dans le milieu médical, l'indisponibilité de son traitement et le manque de suivi médical des malades dépistés, ce que s'était passé pour les deux familles M et B (la première exploration en 2010 par l'institut Pasteur, non suivi pendant 6ans jusqu'à la découverte fortuite à notre niveau).

Pour vérifier cette raison qui est à la fois un obstacle devant l'exploration immunologique de l'AOB I et son suivi, et devant une bonne qualité de vie pour ces patients.

Afin d'élucider cet obstacle, deux questionnaire ont été établis, un destiné aux cliniciens et autre aux pharmaciens (voir annexes).

5-Questionnaire destiné aux cliniciens

Le questionnaire destiné aux cliniciens a une visée de voir la connaissance de cette maladie de côté diagnostique vu qu'ils sont les personnes censées établir un diagnostic et puis la thérapie.

Ce questionnaire a été réalisé majoritairement dans la région de Blida, au niveau des établissements hospitaliers étatiques et privés. Un ensemble de 42 cliniciens a été interrogés.

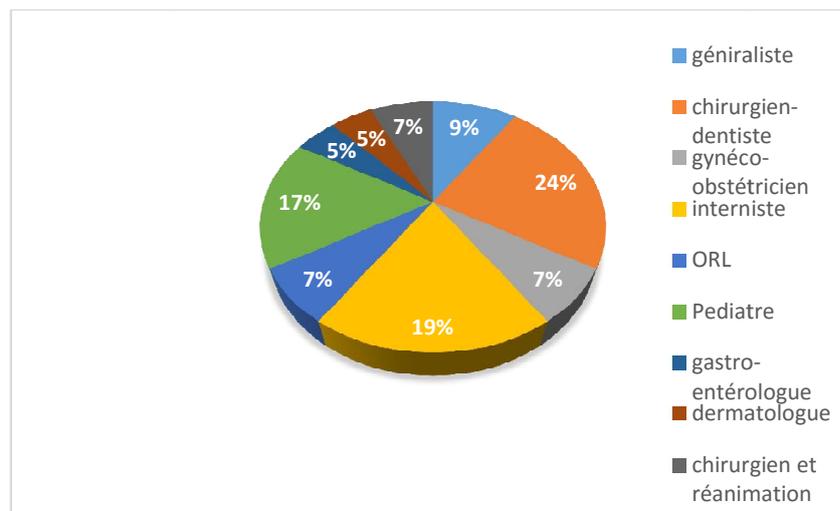


Figure 49 : Pourcentage de cliniciens participants au questionnaire

Les cliniciens ont été choisis en se basant sur les critères suivants :

- Les internistes, ORL et gastro-entérologues qui risquent plus de rencontrer ces patients (oedèmes faciaux et douleurs abdominales type abdomen chirurgical).
- Les pédiatres vu qu'elle touche l'enfant surtout après la puberté (plusieurs patients ont leurs premières crises dès l'enfance mais n'ont pas été diagnostiqués).
- Les gynécologues vu que la contraception œstro-progestative favorise les crises, la grossesse et l'accouchement sont des situations particulières risquant de les déclencher (deux patientes dans notre étude se plaignent de une'aggravation de leurs crises en prenant des oestro-progestatifs).

- Les chirurgiens et chirurgiens- dentistes vu que les interventions chirurgicales peuvent déclencher les crises (4 membre ont présenté un œdème laryngé après une extraction dentaire, un cas était fatal)
- Les dermatologues, vu les manifestations cutanées orientant le patient à une consultation dermatologique(les membres des familles étudiées surtout réfractaires pensent à une allergie)
- Les cliniciens travaillant dans les urgences (les crises aiguës sont une urgence médicale).
- Les généralistes vu qu'ils sont les premiers à consulter et ils sont censés orienter le patient vers un spécialiste.

La coopération a été variable, elle diffère d'un établissement à l'autre, et d'une spécialité à l'autre, le refus de participation est justifié par l'occupation, la priorité aux patients qui est indiscutable et comprise, malheureusement dans certains cas par l'indifférence et l'absence de sens de curiosité scientifique cependant cette catégorie est minoritaire.

La plus part des cliniciens ayant participé au questionnaire ont éprouvé une attention marquante pour s'informer sur cette maladie.

Le questionnaire comporte deux parties :

- Questions spécifiques concernant chaque spécialiste vérifiant la capacité d'établir un diagnostic différentiel.
- Questions générales vérifiant la connaissance de la maladie par les cliniciens.

a- La connaissance de la maladie

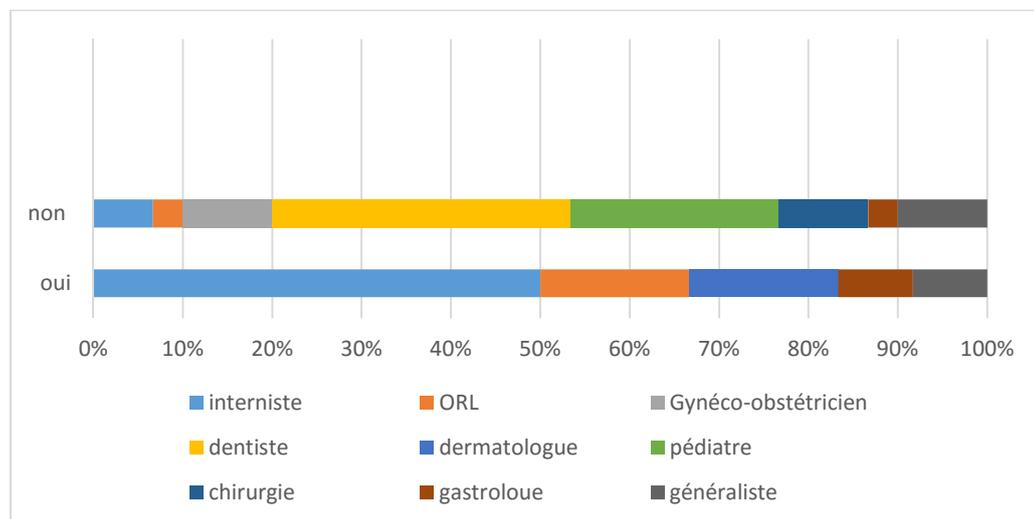


Figure 50 : Répartition de la connaissance de la maladie entre les cliniciens

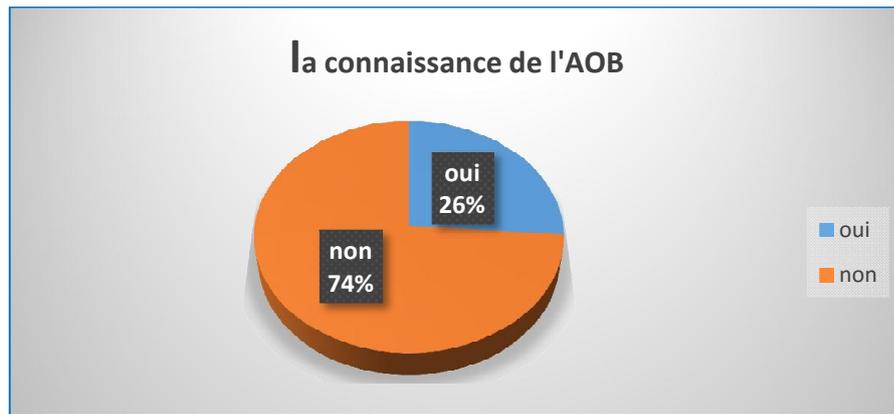


Figure 51 : Connaissance de l'AOB (I) par les cliniciens

Discussion

Seulement 26% de cliniciens connaissent l'AOB I, la majorité (presque 80%) est représentée par des internistes, ORL, dermatologues par ordre successif.

On a noté une méconnaissance de l'AOB I chez les dentistes, les pédiatres, les gynéco-obstétriciens, les chirurgiens et les généralistes.

Les rares cas de généralistes connaissant la maladie étaient dans un cadre de pratique dans un service de médecine interne.

L'AOB I figure dans le cursus d'un spécialiste en médecine interne, ORL et en dermatologie mais pas d'une façon intensive, seulement des notions en tant qu'une maladie rare qu'on ne rencontre pas souvent, ce qu'a été aperçu chez presque 20% des spécialistes censés la connaître. Par contre, un abordage de la maladie a été constaté chez les cliniciens ayant reçu des patients atteints surtout au niveau de EHS DOUERA (au sein du quel deux familles atteintes d'AOB sont suivies).

Cette maladie ne figure pas dans le cursus d'un pédiatre, chirurgien-dentiste et gynéco-obstétricien, même en notion de formation continue, ce qui explique le diagnostic retardé des enfants atteints d'AOB, l'aggravation de l'état de patientes atteintes par la prise des oestro-progestatifs et la survenue d'œdème de Quincke après une extraction dentaire.

Elle figure dans le cursus d'un généraliste mais d'une façon nominative.

b-Poser un diagnostic différentiel avec les autres maladies

1-Questions destinées aux ORL/ urgentistes y compris les pédiatres :

L'étiologie la plus fréquente des œdèmes faciaux ou du Quincke est l'allergie menant à une thérapie antihistaminique ou corticothérapie, en cas d'échec la démarche adaptée diffère d'un spécialiste à l'autre :

-Les pédiatres pensent le plus souvent à un syndrome néphrotique, tumeur médiastinale .En présence du caractère héréditaire ils se dirigent vers les maladies héréditaires dont ils ne connaissent pas l'A.O.B I.

-Les ORL soupçonnent une septicémie ou un corps étranger nécessitant un geste chirurgicale. Cependant l'histoire familiale à côté d'une résistance à la corticothérapie bascule le diagnostic vers l'A.O.B si l'ORL connaît déjà la maladie.

2- Questions destinées aux médecins interniste /gastro-entérologue /chirurgien :

Les étiologies les plus fréquentes responsables d'un tableau clinique : alternance diarrhée-constipation, vomissements, douleurs abdominales type abdomen chirurgical rencontrées par la médecine interne sont :

-Néoplasie digestive

-Maladie inflammatoire de l'intestin MICI

-Intestin irritable

-Occlusion intestinale

-Tuberculose péritonéale

La présence de l'histoire familiale associée à des œdèmes ORL oriente la plus part des internistes directement vers l'A.O.B ; d'autres s'orientent vers d'autres maladies touchant l'intestin ;

- Intolérance au lactose

-Cœliaque

-MICI

Les non internistes n'arrivent pas à diagnostiquer l'A.O.B par méconnaissance de la maladie, certains ont le réflexe d'orienter le patient vers les internistes.

3- Questions destinées aux chirurgiens-dentistes :

Avant un soin dentaire quelconque, le chirurgien dentaire cherche à savoir en première intention si le patient a :

- Des problèmes cardiaques
- Une allergie aux produits d'anesthésie

Puis d'autres problèmes tels que l'épilepsie mais jamais un AOB, même si le patient souffre de douleurs abdominales associées aux œdèmes ORL, ils excluent une relation entre eux ou un impact sur le soin dentaire même en présence du caractère héréditaire.

Certains pense à :

- Une cellulite
- Lymphœdème
- Abscess dentaire

Dans le cas où ces symptômes surviennent après un soin dentaire ils pensent à un œdème post-traumatique ou une allergie.

D'autres orientent directement le patient vers un spécialiste (médecine interne...)

4- Questions destinées aux gynéco-obstétriciens :

Devant une patiente se plaignant de douleurs abdominales et des œdèmes ORL récidivants depuis la puberté, un kyste ovarien ou l'endométriose sont les étiologies les plus incriminées.

Dans ce cas ils préfèrent une contraception progestative ou dispositif intra-utérin DIU. Cependant ils ne pensent pas à un risque lors de l'accouchement en cas d'une grossesse.

En concluant, l'AOB I est méconnu par l'ensemble des cliniciens, et même en cas de connaissance et diagnostic, une absence de la prise en charge et suivi de ces patients a été constatée (un service ORL ayant reçu deux cas cette année, après l'atténuation des crises le patient est rentré chez lui sans suivi, sans orientation ou même une explication sur sa maladie).

Cela a été expliqué par la non disponibilité du traitement et la méconnaissance de la maladie.

Alors est ce que c'est vrai que ce traitement est indisponible ? Et pour quelles raisons ?

6-Questionnaire destiné aux pharmaciens

Le questionnaire destiné aux pharmaciens a une visée d'estimer :

- La disponibilité du traitement en tant que pharmacien responsable de l'approvisionnement du médicament.
- L'éducation thérapeutique de ces patients en donnant l'avis pharmaceutique afin d'assurer une bonne prise médicamenteuse.

30 pharmaciens ont été interrogés, trois parmi eux sont des pharmaciens du CHU, les autres d'officine.

On a noté une bonne coopération ainsi qu'une curiosité pour mieux connaître la maladie.

Deux parties formant le questionnaire :

a-La connaissance de la maladie

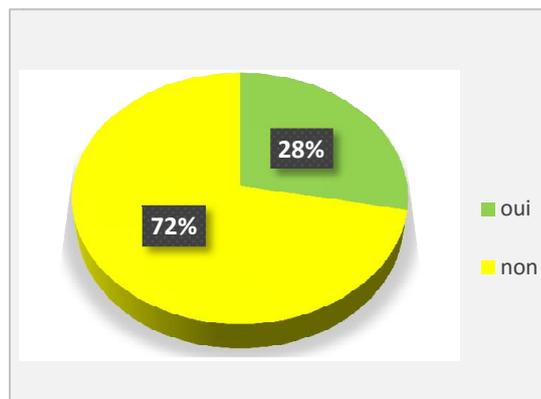


Figure 52 : Connaissance de l'A.O.B. (I) par les pharmaciens

Discussion

28% des pharmaciens connaissent l'A.O.B. mais d'une façon nominative (ils ignorent la symptomatologie, le traitement, les facteurs déclenchants surtout concernant les médicaments).

Cette connaissance ne permet pas de prendre en charge un patient en tant que pharmacien :

-D'orienter le patient vers un clinicien spécialiste si le patient n'est pas diagnostiqué, sachant que par l'extravasation de l'automédication le pharmacien est le premier à voir en cas de problème de santé modéré (surtout douleurs abdominales ou allergies).

-Donner l'avis pharmaceutique concernant leur traitement ; conseil sur le suivi du traitement et régularité de prise.

-Vérifier :

- Si le patient n'a pas de contre-indications en relation avec la prise de ce traitement (HTA, grossesse...)
- La prise d'autres médicaments contre indiqués chez ces patients (IEC, œstrogènes, les antiandrogéniques ...).

-Expliquer à ces patients leur maladie, son risque tout en collaboration avec leur médecin traitant afin d'assurer une bonne qualité de vie à ces patients.

Deux pharmaciens ont rapporté deux cas d'œdèmes faciaux avec des manifestations similaires à un AOB.

b- la disponibilité du traitement

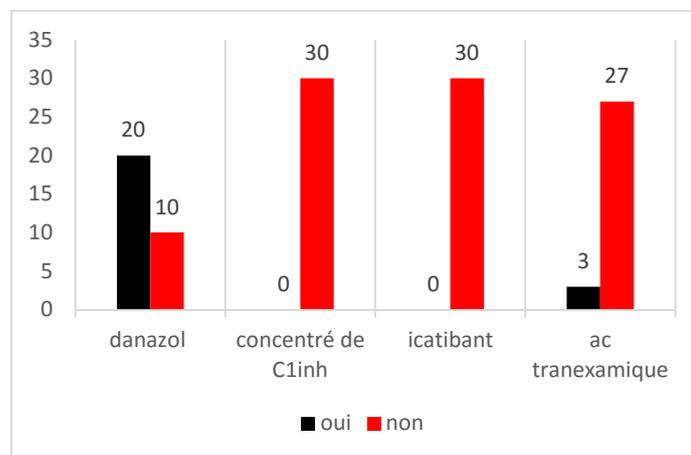


Figure 53 : Connaissance des médicaments de l'AOB par les pharmaciens

On a noté :

-La méconnaissance totale du concentré du C1inh et l'icatibant par la totalité des pharmaciens destinés au traitement des crises aiguës.

-La connaissance d'approximativement 70 % des pharmaciens du danazol mais pas dans le cadre d'AOB plutôt dans le traitement de l'endométriose, 10 % des pharmaciens de l'acide tranexamique qui est prescrit dans les accidents hémorragiques comme antifibrinolytique.

-L'indisponibilité de ces traitements dans les officines, quelques pharmacies hospitalières disposent de ces traitement (EHS Douira).

Les raisons qui ont été rapportées par les pharmaciens pour expliquer la non disponibilité du traitement sont :

-La méconnaissance et la rareté de la maladie rend la demande limitée.

-L'onérosité des traitements des maladies rares en générale.

-Indisponibilité sur le marché

-L'absence de la prise en charge de ces patients comme d'autres maladies rares par l'état ; un problème à discuter avec les parties responsables.

Notre questionnaire visé dès le départ d'évaluer la connaissance de la maladie dans une tranche du milieu médical et de prise en charge en ambulatoire et en hôpital.

Cette expérience nous a permis de confirmer :

-Une méconnaissance de la maladie.

-L'indisponibilité du traitement destiné à ces patients qui sont classés une maladie orpheline.

On est arrivé à sensibiliser une totalité du 72 du personnel qualifié espérant qu'on a sollicité leur curiosité pour cette pathologie.

IV-Conclusion

IV-Conclusion

L'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh se manifeste par des œdèmes cutanéomuqueux non érythémateux, non prurigineux, limités survenant soudainement par crises durant presque 72 heures qui cèdent spontanément sans séquelles.

Le risque majeur est la survenue d'un œdème laryngé asphyxiant ou une hypovolémie voir malaise lors des manifestations digestives.

Le diagnostic de l'AOB I sera porté devant l'existence de trois types de critères. Tout d'abord les critères cliniques, l'AOB I débute par un ou deux signes cardinaux de la maladie (manifestations cutanées, respiratoires et digestives), et qu'au fur et à mesure de la maladie, les autres signes classiques de l'affection s'y rattachent aboutissant à un tableau plus ou moins complet d'AOB. L'existence d'au moins un des signes cardinaux permet de suspecter le diagnostic d'AOB.

Les critères biologiques où l'exploration immunologique prend le relais, ils consistent en la reconnaissance d'un profil typique d'AOH associant un déficit en C4 et les preuves d'un déficit en C1inhibiteur (dosage antigénique mettant en évidence le déficit), ils permettent de confirmer une suspicion d'AOB et donc de poser le diagnostic de cette maladie.

Le critère génétique permet de confirmer le caractère autosomique dominant et permet de définir la proportion de la maladie dans la famille.

Ces trois critères réunis posent de façon certaine le diagnostic d'AOB en écartant les diagnostics différentiels.

Notre étude portée sur 75 patients répartis sur trois familles a rapporté 32 patients symptomatiques suspectés dont 13 ont été explorés immunologiquement et confirmés atteints d'AOB I.

On a noté un retard de diagnostic important conjugué à certaines difficultés liées majoritairement à la méconnaissance de la maladie et l'indisponibilité du traitement, ajoutant à ces dernières d'autres techniques touchant l'exploration immunologique.

Un questionnaire visé d'évaluer la connaissance de la maladie dans une tranche du milieu médical et de prise en charge en ambulatoire et en hôpital a permis de confirmer la méconnaissance de la maladie et l'indisponibilité du traitement destiné à ces patients. On est arrivé à sensibiliser une totalité de 72 du personnel qualifié espérant qu'on a sollicité leur curiosité pour cette pathologie.

Notre étude, la première au niveau du laboratoire reste incomplète nécessitant une longue période de recherche vu les difficultés citées ci-dessus.

Cette maladie a un retentissement certain sur la qualité de vie des patients, nos perspectives consistent à agrandir la cohorte et avoir un temps du recueil pour continuer le recensement d'autres membres de ces familles et le recrutement d'autres familles reçues récemment, afin de les orienter vers les services spécialisés pour une prise en charge thérapeutique et un suivi médical adéquats.

V-Références bibliographiques

1. **Admin**, Summary of the activators of the classical, lectin, and alternative complement activation pathways. Allergy and Immunology.18/02/2015
2. **Agostini A, Cicardi M.**Hereditary and acquired C1 inh deficiency, biological and clinical characteristics in 235 patients.Medecine (Baltimore) 1992,71:206-15.
3. **AMAR Elodie Née le 27 septembre 1987 à Le Mans (72)** Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie Les améliorations de la prise en charge des patients atteints d'angio-oedèmes héréditaires Sous la direction du Dr. Maillard Hervé Soutenue publiquement le : le 5 novembre 2014.
4. **Andrea Zanichelli and al.** A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Published online 02 june 2015.
5. **Angelina Dermesropian** Epidémiologie descriptive de l'angioedème à bradykinines chez l'enfant sur le territoire français Medecine humaine et pathologie. 2015., Université Joseph Fourier.Grenoble medecine .
6. **Anne Gompel AP-HP** Angioedèmes à bradykinines et hormones.université Paris Descartes, Cochin Port-Royal, centre de référence angioedèmes à bradykinines (CREAK), unité de gynécologie médicale, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France. Elsevier Masson 2014.
7. **Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, Omori K, Kobayashi K, Hori M, Ozaki H, Murata T.** Histamine Induces Vascular Hyperpermeability by Increasing Blood Flow and Endothelial Barrier Disruption In Vivo. PLoS One. 2015;10:e0132367.
8. Atlas d'immunologie édition 1998.
9. **Bennett G, Craig** Hereditary angioedema with a focus on the child.Allergy Asthma Proc. 2015 Jan; 36(1):70-3.
10. **Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K.** Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992;44:1–80.
11. **Blanch A, Roche O, Lopez-Granados E, Fontan G, Lopez-Trascasa M.** Detection of C1 inhibitor (SERPING1/C1NH) mutations in exon 8 in patients with hereditary angioedema: evidence for 10 novel mutations. *Hum Mutat* 2002;20:405–6.
12. **BOCCON-GIBOD I.** - Les angioedèmes bradykiniques : stratégie thérapeutique en 2013 [en ligne].
13. **Bokisch VA, Müller-Eberhard HJ.** Anaphylatoxin inactivator of human plasma: its isolation and characterization as a carboxypeptidase. *J Clin Invest* 1970;49:2427–36.
14. **Bouillet L, Vilgrain I.** VE-cadherin, a potential marker for endothelial cell activation during hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2014. DOI 10.1016/j.jaci.2014.04.016.
15. **Bruce Zuraw, Uma Yasothan & Peter Kirkpatrick, Ecallantide,** Nature Reviews Drug Discovery **9**, 189-190 (March 2010) doi:10.1038/nrd3125.

16. **Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark** – a nationwide study. *Br J Dermatol* 2009;161:1153–1158.
17. **C. Hermans, C. Lambert (1)** l'angio-oedème héréditaire mécanismes, diagnostic et prise en charge, *Maladies rares, Louvain médical* avril 2015.
18. **Cao H, Hegele RA . J Hum Genet** 2003;48:20–2. DNA polymorphism and mutations in CPN1, including the genomic basis of carboxypeptidase N deficiency.
19. **Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M.** Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:323–32.
20. **Caubet JC, Vermeulen C, Hauser C Garcia-Hejl C, Harnois F, El Jahiri Y, Bigaillon C, Mennecier D, Ceppa F, Thiolet C, Fabre R.** « Vrais » et « faux » angioedèmes. *Med Hyg* 2003 ; 61/2433 : 799-802.. Un cas d'oedème angioneurotique acquis. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64/2 : 166-169.
21. **Chellah C, Bekkhoucha F, Hebach A Et Al** Déficits congénitaux en C1inh de la C1 estérase ; Etude de 4 familles algériennes. *La Presse Médicale*, 1993, 12,22 :277-280.
22. **Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B Et Al.** Hereditary angiodema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982, 284:2-9.
23. **Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S .** Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, University of Milan, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221 .
24. **Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S .Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco,** University of Milan, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221 .doi: 10.18176/jiaci.0087 modified from Cugno M, Zanichelli A, Foiени F.
25. **Circadi M et al .** Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014 Mar 27.
26. **Claire-Michelle Bacq-malberg et jean dusart** microbiologie(livre) 2eme édition française – traduction de la 5eme édition americaine par Ouvrage originale :Microbiology fifth edition by **lansing Mprescott**(augustana college),**john P-harley** (eastern kentucky university),**donald A-klein** (colorado state university) published by Mc graw-hill a business unit of the mc graw –hill companies.

27. **Cyr M, Lepage Y, Blais Jr C, Gervais N, Cugno M, Rouleau JL, et al.** Bradykinin and des-Arg(9)-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;**281**:H275–83.
28. **D^r Baptiste Mion, D^r Delphine Cantin et D^r Jean-Christophe Allo,** Œdèmes angioneurotiques (SAU Cochin-HTD), Mars 2015.
29. **Décarie A, Raymond P, Gervais N, Couture R, Adam A.** Serum interspecies differences in metabolic pathways of bradykinin and [des-Arg9]BK: influence of enalaprilat. *Am J Physiol* 1996;**271**: H1340–7.
30. **Dr Djanouhat Kamal** (l'angioedème héréditaire par déficit en c1 inhibiteur: étude immunogénétique et immunopathologique, thèse de doctorat en sciences médicales spécialité immunologique) 2009 .
31. **Dr. Marie-Agnès Dragon-Durey** Exploration Biologique du système du Complément. Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou Paris.
32. **Dr Noémie Le Gouelle** prise en charge de l'angioedème à bradykinines en urgence : Service de Médecine Interne Hôpital Claude-Huriez, CHRU Lille, CREAK : Centre National de Référence des Angioedèmes à Kinine - journée régionale du collège de médecine d'urgence Vendredi 7 septembre 2012 .
33. **Dr-Miloudi** système du complément laboratoire central d'immunologie HMRUC .
34. **DROUET C, PONARD D, MONNIER N et al.** Classification et diagnostic biologique des oedèmes Rev. Fr. Allergol. 2008; 48:441-446.
35. **F. Defendi, D. Charignon, C. Drouet, D. Ponard** Bradykinine et angioedème .EMC - Biologie médicale Volume 10 > n°1 > mars 2015.
36. **F. defendi1,2, d. charignon1,2, c. drouet1,2, d. ponard1** Diagnostic biologique des angioedèmes à kinines. Immunologie angioedème à kinines. N° 324 - MAI 2015.
37. **Farkas H, Harmat G, Fust G Et Al.** Clinical management of HAE in children. *Pediatric Allergy And Immunology* 2002,13:153-161.
38. **Federica Defendia,b, Delphine Charignona,b, Françoise Csopakib, Denise Ponardc, Christian Droueta,b,** Actualités biologiques sur les angioedèmes à kinines. * revue francophone des laboratoires - juillet-août 2012 - n° 444.
39. **FRANCK M.M, GELFAND J.A, ATKINSON J.P** Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management *Ann. Intern. Med.* 1976; 84:580-593.
40. **Georges-Etienne Rivard², Eric Wagner³, Don Beezhold⁴, Noam Berlin⁵, Li Fan², Zhao Zhang² and Gordon L Sussman⁵ Levy et al.** Examination of genetic variants involved in generation and biodisposition of kinins in patients with angioedema Jonathan Levy^{1*}, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* (2014) .

41. **Giard C, Nicolie B, Drouet M, Lefebvre-Lacoeuille C, Le Sellin J, Bonneau J-C, et al.** Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatol Basel Switz* 2012; **225:62–9.**
42. **Godeau P, Traité de médecine, Flammarion Maladies rares en médecine d'urgence, Références en médecine d'urgence, SFMU Oedème angioneurotique.**
43. **Hartman L, Brecy H, Griffe J.** Les manifestations abdominales de l'OANH, intérêt de l'exploration du système du complément (a propos de vingt-neuf familles). *Biomédecine* 1976,24 : 443-449.
44. **J. Rosain ,M-A Dragon Durey, V,Frémaux –Bacchi.** Complément, exploration (CH50, C3, C4, facteur B) EMC biologie Médicale volume 10-n 1-mars 2015
45. **Kalmar L, Bors A, Farkas H, Vas S, Fandl B, Varga L, et al.** Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema. *Hum Mutat* 2003;22:498.
46. **Kazatchkine M, Hauptmann G Nydegger U :** Techniques du complément, Paris, INSERM 1985.
47. **Laimer M, Klaussegger A, Aberer W, Oender K, Steinhuber M, Lanschuetzer CM, et al.** Haploinsufficiency due to deletion within the 3'-UTR of C1-INH-gene associated with hereditary angioedema. *Genet Med* 2006;8:249–54.
48. **Laurence Bouillait 1,2,3, Audrey Lehmann 1,4, Anne Gompel 1,5, Isabelle Boccon-Gibod 1,2, David Launay 1,6, Olivier Fain 1,7, CREAK** Traitements des angioedèmes héréditaire: recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux) 2015 Elsevier Masson SAS.
49. Laurence Bouille, Diagnosis of hereditary angioedema, *La presse Médicale* Volume 44, Issue1, January 2015, Pages 52-56.
50. **Lijnen HR, Collen D:** Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres ClinHaematol* 1995, 8:277–290.
51. **Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA.** Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacology Rev* 1995;47:25–49.
52. **M.M. Gompels et al.** Déficit en C1 inhibiteur : document de consensus 2005 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, 139: 379–394.
53. **MDelle youssra ben sharki** Médecin interne œdème angioneurotique héréditaire à propos d'un cas 2015 ;thèse présentée et soutenue par du CHU ibn sina de rabat pour l'obtention du doctorat en médecine.
54. **Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, et al Mol Immunol.** Complement analysis in the 21st century. 2007 ; 44:3838-49.
55. **Moreau ME, Dubreuil P, Molinaro G, Chagnon M, Müller-Esterl W, Lepage Y, et al.** Expression of metallopeptidases and kinin receptors in swine oropharyngeal tissues: effects of angiotensin I converting enzyme inhibition and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; **315:1065–74.**

56. **N. Javaud · O. Fain · L. Martin** Angioedèmes bradykiniques Bradykinin-mediated angioedema.. Réanimation (2013) 22:449-454.
57. **NANCEYS, ANDRE F, ANDRE C et al.** L'oedème angioneurotique Gastroentérologie Clinique et Biologique 2001 ; 25 : 896-904.
58. **Orsenigo F, Giampietro C, Ferrari A, Corada M, Galaup A, Sigismund S, Ristagno G, Maddaluno L, Koh GY, Franco D, Kurtcuoglu V, Poulikakos D, Baluk P, McDonald D, Grazia Lampugnani M, Dejana E.** Phosphorylation of VE-cadherin is modulated by haemodynamic forces and contributes to the regulation of vascular permeability in vivo. Nat Commun. 2012;3:1208.
59. **PR M.C.ABBADI** le système du complément Institut pasteur D'Algérie.
60. **Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M.** Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency : patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 94 (4): 498-503. Published on line 07 may 2005 .
61. **Roche O, Blanch A, Duponchel C, Fontan G, Tosi M, Lopez-Trascasa M.** Hereditary angioedema: the mutation spectrum of SERPING1/C1NH in a large Spanish cohort. Hum Mutat 2005;26:135–44.
62. **Rosain J, Ngo S, Bordereau P, Poulain N, Roncelin S, Vieira Martins P, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V.** Déficits en protéines du complément et pathologies humaines. *Ann Biol Clin* 2014 ; 72(3) : 271-80 doi:10.1684/abc.2014.0961.
63. **S. Petitpierre, P.-A. Bart, F. Spertini et A. Leimgruber.** L'angioedème et ses multiples étiologies revue médicale Suisse CHUV Service d'immunologie et allergie BH10-527 Rue du Bugnon 46 1011 Lausanne.2013.
64. **Seelen MA, Roos A, Wieslander J, et al.** Functional analysis of the classical, alternative, and MBL pathways of the complement system : standardization and validation of a simple ELISA. J Immunol Methods 2005;296:187-98.
65. **Stéphane Nancey (1, 2), Françoise André (2), Céline André (2),** Cécile Veysserre-Balter (3), Sylvie Cavagna (2), Sylvette Claudel (1), Claude André (1, 2), Louis Descos (1), Bernard Flourié (1) L'œdème angioneurotique (1) Service d'Hépatogastroentérologie, (2) Laboratoire d'Immunopathologie Digestive INSERM, (3) Laboratoire d'Auto-Immunité et Système du Complément, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite © 2016 Elsevier Masson SAS.
66. **Sultan S, Bellaïche G.** Douleurs abdominales d'origine métabolique et systémique. Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 :B118-25.
67. **Tom O'Grady,** Angioedèmes à bradykinine, Dermatologie Allergologie, Urgence médicale et chirurgicale, 23 juin 2015.

68. **Tosi M.** Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology* 1998;199: 358–65.
69. **V. Fremeaux-Bacchi** ; Hereditary angioedema: Screening and characterization of large deletions in the C1 inhibitor gene Laboratoire d'immunologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20-40, rue Leblanc, 75015 Paris, France 2011.
70. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>, *Front. Immunol.*, 26 May 2015 | Complement system part II: role in immunity.
71. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00211>, *Front. Oncol.*, Vascular permeability and drug delivery in cancers 15 August 2013.
72. <http://oriat.oiiq.org/volume-03-numero-02/cliniquement-votre.l'angioedeme.hereditaire>
73. <http://www.congresallergologie.com> 8ème congrès francophone d'allergologie, 2013 - Paris - [consulté le 28/04/14].
74. <https://www.firazyr.com/what-is-hereditary-angioedema/hae-symptoms>
75. http://www.medicalforum.ch/docs/smf/arc_hiv/fr/2012/2012-07/2012-07-355 **WUTHRICH B.** - Angio-œdèmes : rarement d'origine allergique, 1ère partie : classification, physiopathologie, diagnostic [en ligne] **Forum Medical Suisse** - 2012 - n°12(7) - pages 138-143 .pdf [consulté le 21/04/14].
76. <http://www.medix.free.fr> all about HAE e Medi.
77. <https://www.orpha.net/data/patho/FR/frOAN> - **BOUILLET L.** - Les œdèmes angioneurotiques (OAN) [en ligne] - Encyclopédie Orphanet - 2005 -.pdf [consulté le 28/04/14].
78. <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-OAN> « Oedème Angio Neurotique Héritaire-OANH : définition et symptômes » issu de **Sante-Medecine** (santemedecine). (commentcamarche.net) Sources Orphanet, .pdf.
79. www.sciencedirect.com **Du-Thanh*, N. Raison-Peyron, B.** Les angioedemes a bradykinine *Annales de dermatologie et de venereologie* (2011) 138, 328-335 Disponible en ligne sur ScienceDirct .
80. **WWW.sinobiological.com**

VI-Annexes

Liste des annexes

I- Schéma thérapeutique du traitement d'une crise d'œdème

II- Les associations nationales

III- Fiche des renseignements

IV- Matériels utilisés dans les tests immunologiques

V- Mode opératoire de CH50 Eq

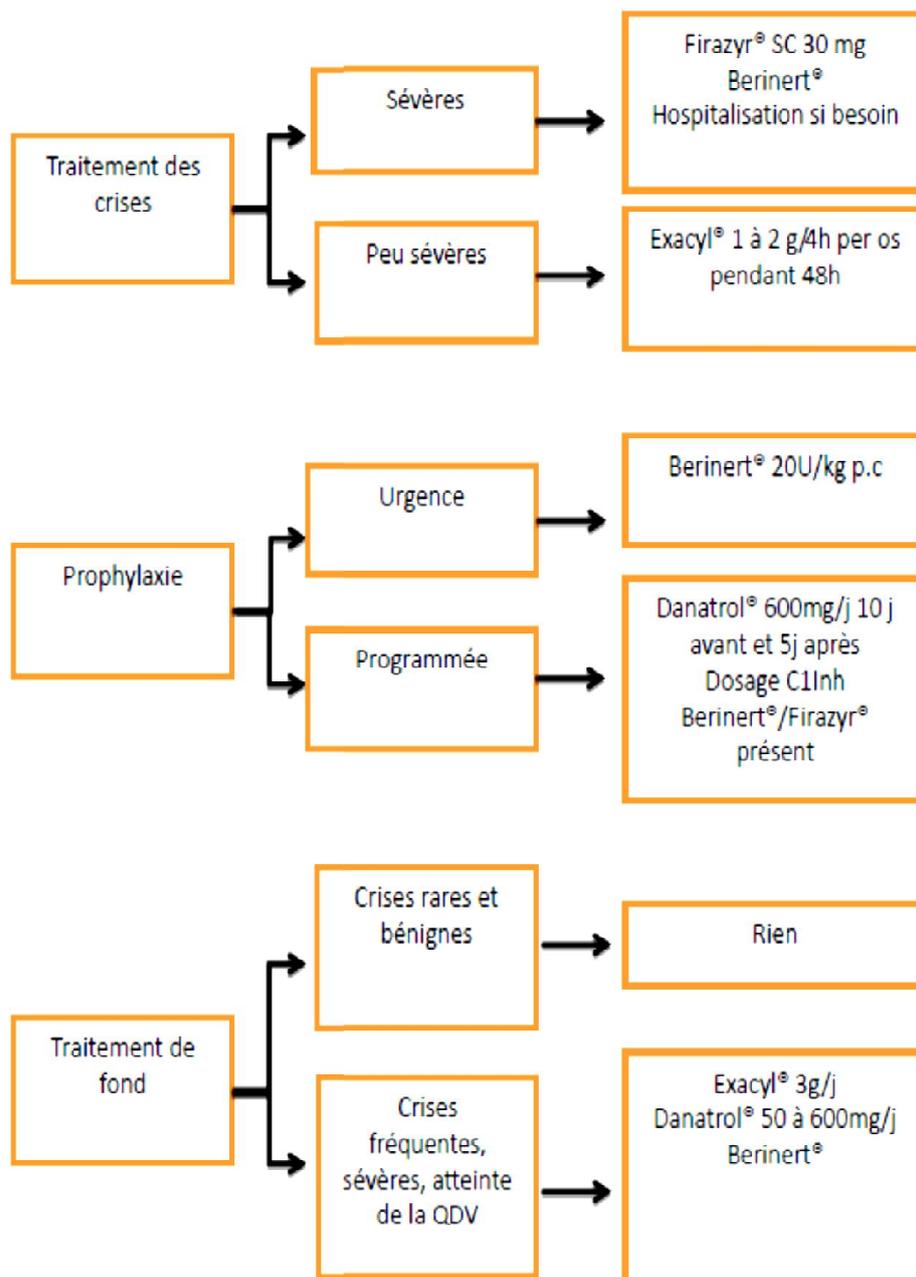
VI- Les manifestations cliniques

VII- Les explorations immunologiques

VIII- Questionnaire destiné aux cliniciens

IX- Questionnaire destiné aux pharmaciens

I- Schéma thérapeutique du traitement d'une crise d'œdème



II-Les associations nationales

- Canada : HAE Canada
- États-Unis: U.S. Hereditary Angioedema Association
- Argentine: Asociación Argentina de Angioedema Hereditario
- Australie : Initiative zur Diagnose und Therapie des hereditären Angioödems
- Belgique: HAE hereditary angioedema AOH odème angioneurotique héréditaire inhibiteur C1 estérase
- Dänemark : Patientforeningen HAE Denmark
- Allemagne : HAE - Vereinigung e.V.
- Hongrie : HAENETWORK
- Norvège : Hereditært Angioødem (HAE)
- Roumanie : Romanian Haereditary Angioedema Network
- Espagne: Asociación Española de Angioedema Familiar
- Angleterre : Primary Immune Deficiency Association

Centre national de référence des angioedèmes (CREAK):

Ce centre de référence est né en 2006 et s'adresse à tous les patients présentant un angioedème quelle que soit sa cause. Il s'organise en un réseau multi-sites, Grenoble étant le centre promoteur, associé à 6 centres de référence (Lyon, Lille, Paris, Nancy, Montpellier, Angers) et 6 centres de compétences (Bordeaux, Caen, Niort, Nice, Marseille, Strasbourg). Son activité clinique est présentée par : consultations diagnostiques et suivi thérapeutique, réunion de concertation pluridisciplinaire de recours, une activité biologique diagnostique et de recherche : laboratoire d'Exploration de l'Angioedème, laboratoire d'Immunologie, et laboratoire de génétique (SERPING1, mutations facteur XII...).

IV-Matériels utilisés dans les tests immunologiques

- **Réactifs :**

1- EPS : SAS-I sérum protéin SB -Biosciences Europe - Ref : 200200

-Plaque SAS-I protéines sériques SB (10) : agarose dans un tampon Tris /Barbital additionné de thimérosal et d'azide de Na comme conservateurs . Le gel est prêt à l'emploi .

-Colorant bleu acide (1 75ml) : concentré à dissoudre dans 700ml d'eau distillée

-Solution décolorante (1 10g décolorant A ,1 40ml décolorant B) : dilution de décolorant A avec 1 litre d'eau distillée +décolorant B puis lentement 1 autre litre d'eau distillée

-Chaque Kit contient une fiche technique et des buvards C pour 10 gels

-Solution de lavage

-Solution REP PREP –Helena pour la fixation du gel

2- Protein Total : BioSystems - BIURET

-Reactif A : acetate de cuivre II 6 mmol/l ,iodure de Potassium 12 mmol/l ,hydroxide de Sodium 1.15 mmol/l , detergent

-Reactif B : Etalon de protéine , Albumine bovine 69.8g/l

3- CH50 Eq : Enzyme Immunoassay Kit Binding Site – Ref :

-CH50Eq standard A B C D E 1 1.5 ml de chaque standard (A-E) : serums humains Sérum humain avec équivalent CH 50 (U/Eq/ml) unitaire assigné par ml, stabilisateurs des protéines

- CH50Eq Normal Control 3 ×100 µl lyophilisat chacun contient un sérum humain

- CH50Eq Low Control 3 ×100 µl lyophilisat chacun contient un sérum humain

-Plaque de Microassay de 96 puits coatés des AC anti –TCC avec huit bandes de puits coatés d'anticorps monoclonaux de souris dans une pochette en aluminium refermable .

- CH50Eq Stop solution 12 ml 1 N (4%) hydrochloride acid

- CH50Eq solution de lavage 20 × conentrée 2 × 50 ml contenant phosphate (PBS) ,1.0 % Tween 20 ® et 0.035 % ProClin ™ 300

- CH50Eq diluant pour sérum 50 ml : phosphate buffered saline (PBS) 0.05%Tween -20,2.5 % stabilisateurs des protéines , 0.035 %ProClin 300

- CH50EqTMB substrat 12 ml : 3.35.5 tetraméthylbenzidine (TMB) et peroxyde d'hydrogène(H2O2)

-CH50Eq conjugué 7 ml : horseradish peroxidase – conjugated (coat) antibodies avec TCC

- CH50Eq activateur 10 ml : Gammaglobulines humaines , des anticorps monoclonaux murins dans une PBS avec 0.02% d'Azide de Sodium.

4- C1 inh : BN Prospec

- N antisérum anti-C1-inh -humain ,code OQEY(1 flacon de 5 ml) Composition ...

-N standard protéines PY(humain),code OUID

-N /T contrôle protéines PY(humain),code OWSY

-N Tampon de réaction ,code OUMS

-N Diluant, code OUMT

-N Réactif complémentaire - précipitation ,code OUMU

-Bouchon évaporation pour BN ,code OVLE (utilisation facultative)

5-N anti sérum anti fractions du complément humain (C3c , C4) :

-N antisérum anti-C3c humain ,code OSAP

-N antisérum anti -C4,code OSAO (un flacon de 5ml ou de 2ml)

-N standard protéines SL(humain),code OQIM

-N/T contrôle protéines SL/L ,M et H (humain),codes , OQIN, OQIO OQIP

-N Tampon de réaction ,code OUMS

-N-Diluant ,code OUMT

- Bouchon anti évaporation pour BN code OVLE (utilisation optionnelle).

- **Matériel :**

1- Matériel de prélèvement : tubes : secs , héparinés , citratés , vacutainer (ATCD) ,seringues de 5 ml ou micro ... , garrot , coton alcoolisé

2- Matériel de conservation : boites, eppendorfs de 1.5 ml

3- Matériel de manipulation : pissette , éprouvette de 1000 ml , micropipettes : de 10 µl ,100 µl ,1000 µl , tubes secs , embouts (de grand volume bleus , petit volume jaunes) , agitateur , flacon d'eau distillée , bain marie (TRANSP) , portoirs bouchons pour tubes , microplaque

VI-Les manifestations cliniques

Manifestations cliniques chez la famille M

Patient	Sexe	Age	Signes cliniques
MK	F	62	-Œdèmes importants des membres, œdème facial et œdème de Quincke à l'extraction dentaire. - Œdèmes des membres estompés après la ménopause.
MA	F	42	-douleurs abdominales plusieurs fois dans l'année
MY	F	52	-Début d'allergie depuis 4 mois progressif au niveau de la lèvre inférieure puis supérieure et après 2 mois généralisation touchant +++ le visage (sans cause) qui diminue progressivement jusqu'à disparition après 24 heures. -Œdème facial non prurigineux de durée variable mais prurigineux au niveau du corps accompagné d'éruption cutanée répondant aux AH et corticoïdes -Douleurs abdominales modérées. -Œdème de la face après un traumatisme psychologique.
ZI	M	19	-Œdème du visage bilatéral picotant, douleurs abdominales considérables surtout après consommation de pomme de terre depuis l'âge de 14 ans.
MA	F	/	-Douleurs abdominales fréquentes, œdèmes de membres
MA S	M	/	-Œdèmes de membres.
MA M	M	/	-Œdèmes de membres.
MA H	M	/	-Douleurs abdominales modérés.
MA R	M	/	-Douleurs abdominales intenses menant à une hospitalisation. -Œdèmes faciaux, notion de facteur déclenchant (maçon).
MF	F	/	-Douleurs abdominales et œdèmes de face (notion de stress)
MFt	F	/	-Douleurs abdominales
MFt 1	M	/	-Œdèmes et douleurs abdominales, ayant un enfant ayant des œdèmes
MM	M	50	-Douleurs abdominales modérées, atténuées avec l'âge
MdJ	F	/	-Douleurs abdominales, décédée suite à une complication préchirurgicale liée au non suivi de régime alimentaire.
MA	M	/	-Douleurs abdominales et œdèmes .Il a une fille présentant la même symptomatologie
MH	M	/	-Douleurs abdominales et œdèmes. Décédé suite à œdème de Quincke développé après une extraction dentaire.
MA	M	/	-Asymptomatique ; décédé suite à un accident.

Manifestations cliniques chez la famille B

Patient	Sexe	Age	Signes cliniques
BM	M	/	-Asymptomatique.
BR	M	25 décédé	-Douleurs abdominales fréquentes, œdèmes de membres supérieurs. - Antécédents : tuberculose péritonéale, appendicectomie. -Décédé par un œdème cérébral compliqué par un œdème de Quincke.
BT	M	/	-Douleurs abdominales
BF	F	/	-Asymptomatique jusqu'à sa deuxième grossesse, douleurs abdominales fréquentes. -Œdème de face après l'accouchement -La grossesse, la contraception oestro-progestative aggravent ses crises. -Notion de stress
BF A	F	4	-Œdèmes de membres et parfois de face mais ne sont pas fréquents.(Ses deux frères sont asymptomatiques)
BK	F	39	- Douleurs abdominales intenses au niveau sous chondrial gauche -Œdème au niveau des membres supérieurs puis inférieurs au niveau des articulations, rarement au niveau de la face (symptomatologie digestive). -Deux attaques d'œdème de Quincke après notion de surmenage ou traumatisme psychique. -La contraception oestropro-gestative et l'accouchement aggravent les crises. -La grossesse apaise les crises). -Trt : acide tranexamique.
BA	F	/	-Douleurs abdominales, œdèmes de la face -Diabétique, hémodialysée, sous furosémide causant la surdité. -Décédée suite à une insuffisance rénale.
BS	F	32	-Gastrite-kyste -ascite-infarctus -Œdème faciale-œdème ; œdème non allergique peu fréquent. -Douleurs abdominales -vomissements-constipation-diarrhées peu fréquentes. -Une attaque d'œdème de Quincke. -Notion de stress et fragilité. -Trt : Danazol puis acide tranexamique.
BRh	M	/	-Douleurs abdominales surtout après une fatigue (son travail de bricolage l'expose) -Œdème de face après un traumatisme psychique.
AA	F	12	-Douleurs abdominales modérées.
AS	F	13	-Douleurs abdominales, constipation peu fréquentes.
AZ	F	5	-Douleurs abdominales modérées, œdème de membre supérieur

Manifestations cliniques chez la famille H

Patient	Sexe	Age	Signes cliniques
H M	F	24	-Symptomatique (manque de précision)
H A	M	38	-Asymptomatique
H L	M	40	-Asymptomatique
H F	F	19	-Asymptomatique
H K	F	33	-Asymptomatique
H S	F	20	-Asymptomatique
H Hn	F	/	-Asymptomatique
H Ha	F	29	-Signes clinique d'AOB (pas de données précises)
H I	M	34	-Une symptomatologie l'AOB parlante : douleurs abdominales, ascite, œdèmes à localisation génitale, œdème de la face. -Notion de microtraumatisme (maçon) -Appendicectomie
H B Z	F	34	-Asymptomatique
H Z	M	1	-Asymptomatique
H A	M	10	-Fracture récidivante surtout au niveau de la palette gauche. (2 fois ; 2014 et 2016) -Œdème de la face important après la première fracture. -Hémorragies et épistaxis au cours de la circoncision.
H Za	F	4	-Asymptomatique
H Kh	F	8	-Asymptomatique
H	M	80	-Des œdèmes et des douleurs abdominales (même signes que son fils HSm).

VII-Les explorations immunologiques

a-C1ih et C4

Famille M		
Patients	C1inh (g/l)	C4 (g/l)
M K	<< 0.029	< 0.013
M A	0.13	0.086
M Y	0.13	0.13
I Z	0.14	0.076

Famille H		
Patient	C1inh(g/l)	C4(g/l)
H A	0.28	0.28
H L	0.23	0.21
H F	0.27	0.26
H K	0.27	0.28
H S	0.25	0.23
H Hn	0.23	0.25
H Ha	0.048	0.039
H I	\leq 0.059	0.0158
H B Z	0.27	0.23
H Z	0.32	0.13
H A	0.3	0.3
H Za	0.25	0.20
H Kh	0.25	0.22

Famille R		
Patient	C1inh (g/l)	C4 (g/l)
B R	\leq 0.1	0.0615
B K	0.082	0.04
B S	0.074	0.044
B A A	0.15	0.084
B A S	0.13	0.238
B A Z	0.157	0.1

b- C3

Famille B			Famille M		
Patient	Sexe	C3 (g/l)	patient	Sexe	C3 (g/l)
B M	M	0.876	M K	F	< 0.041
B R	M	0.723	M A	F	1.39
B F	F	1.013	M Y	F	1.26
B K	F	1.31	I Z	M	1.08
B S	F	1.1			
B A A	F	1.26			
	F	1.3			
B A Z	F	1.18			

VIII-Questionnaire destiné aux cliniciens

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I

UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie

Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin :

Spécialité :

Griffe :

- **ORL/Allergologue /pneumophtisiologue /urgences :**

1-A quoi pensez-vous devant un patient présentant des œdèmes faciaux ou un œdème de Quincke ?

.....

2 -Si le patient ne répond pas à la corticothérapie par voie veineuse en cas d'œdème à quoi pensez-vous ?

.....

3- Et si ces œdèmes sont récidivants surtout lors d'un traumatisme ou une médication précise ou présence d'autres membres de la famille plaignent de mêmes symptômes ?

.....

- **Médecin interne/ gastro-entérologue**

1-A quoi pensez-vous devant un patient ayant des troubles digestifs type : alternance de diarrhées et constipation, vomissements douleurs digestives, des fois type abdomen chirurgical?

.....

2-Si ce même patient présente ces symptômes suite à un traumatisme ou une situation particulière depuis la puberté, plus présence des cas similaires dans la famille ?

.....

- **Chirurgien dentaire :**

1-Avant un soin dentaire, quel problème de santé cherchez vous à connaître , à priori ?

Allergie problème cardiaque autres

2-Si le patient présente des œdèmes ORL ou douleurs abdominales posttraumatique même minimes, et si d'autres membres de la famille présentent la même manifestation ?

.....

3-Si cette symptomatologie aurait lieu après les soins dentaires ?

.....

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I

UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie

Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

- **Gynéco-obstétricien :**

1-Si la patiente se plaint des œdèmes au niveau de la sphère ORL et ou douleurs abdominales depuis la puberté ?

.....

2-Si cette patiente a des cas similaires dans la famille, quel type de contraceptifs prescrivez pour elle ?

Estro-progestatif progestatif

3-Si une grossesse est prévue aurait y-il un risque lors de l'accouchement?

OUI NON

- **Généralistes/ Les précédentes spécialités :**

1 -Connaissez-vous l'œdème bradykinique héréditaire par déficit en C1INH ?

OUI NON

2-Connaissez vous les facteurs déclenchant ?

OUI NON

3 - Connaissez-vous sa symptomatologie et Comment poser son diagnostic ?

OUI NON

4/ Connaissez vous sa prise en charge ?

OUI NON

5/comment avez-vous connu cette maladie ?

Cursus de généraliste cursus d'un spécialiste autres

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
RAMADANI 1) Labahin	Médecine Interne (CHU Blida)	25/05/17	Dr. ESTERHANI H. Spécialiste en Médecine Interne
Amadou Nawwa	médecine interne (CHU Blida)	28/05/17	
1) Régis Négre	Médecine interne (CHU Blida)	28/05/17	Dr. KEDAO MERTINE Résidente Médecine Interne
2) Boudjedat Sammou	Médecine interne (CHU Blida)	28/05/17	Dr. BERTHAT S. Résidente Médecine Interne
3) Bouguen Khadidja	II (CHU Blida)	11	
4) A. Benhabib	généraliste	31.05.2017	
5) D. Djelani		31.05.2017	Dr. ABLECOU M. Résidente Médecine Interne Spécialiste en Médecine Interne (CHU Blida)

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
Dr. Mansouri	R.A.O.L	25.05.2017	
Dr. Bendimerad M	R.A.O.L	25.05.2017	
Dr. EL-MOKRABIA FANJA	M. assistant de chirurgie	28.05.17	Dr. EL-MOKRABIA M. Résident en O.R.L
Dr. Hamoun	Résident en chirurgie générale	28.05.17	Dr. EL-MOKRABIA M. Résident en O.R.L
Dr. Benhamou	Résidente en chirurgie générale	28.05.2017	
Dr. BAKA	assistante en gynécologie	28/05/17	Dr. BALAMENOUSA Epileptologue Assistante en Gynécologie Obstétrique
Dr. Kimmouj	Chirurgie dentaire	03/06/17	
Dr. Mmagar Zarraf	Chirurgie dentaire	03/06/2017	Dr. MENACI Chirurgien dentiste Am Delta

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
Dr. Tamsouq Nadi	Pédiatrie urgences	24/05/17	Dr. TAMOUDI N. Résidente en Pédiatrie
Dr. Almouch	Pédiatrie (urgences)	24/05/2017	Dr. ALMOUCHE Résidente en Pédiatrie
Dr. Hachem	Pédiatrie (urgences)	24/05/2017	Dr. ALMOUCHE Résidente en Pédiatrie
Dr. Rabah	Gyneco-obstétrique	24/05/2017	Dr. ALMOUCHE Résidente en Pédiatrie
Dr. Heggane	Pédiatrie (urgences)	24.05.2017	Dr. ALMOUCHE Résidente en Pédiatrie
Dr. Mandy Rafik	A (urgences)	24.05.2017	Dr. ALMOUCHE Résidente en Pédiatrie
Dr. Saadi	Spécialiste	24-05-2017	Dr. Y. SADI Médecin Spécialiste en Pédiatrie
Dr. Saadi	urgences	24-05-2017	
Dr. Heggane	Pédiatrie	01/06/2017	

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
Dr. F. K. A. N. S.	O.P.C.	24 MAI 2017	
Dr. Abdelhakim B. S.	Dermatologue	31 MAI 2017	
Dr. F. B. M. N.	Chir. dentiste	04/06/2017	
Dr. Nefli N. W. N. S.	Chim. dent.	04-6-17	
Dr. C. M. T. T. T. T.	Chir. dent.	04/06/2017	
Dr. S. A. L. H. H. H.	Chirurgien dentiste	04-06-2017	
Dr. B. B. B. K.	Chirurgien dentiste	04/06/2017	
Dr. BELMADI	M. G. S.	04/06/2017	
Dr. A. K. H. I.	Dr. en médecine	04-06-2017	
Dr. BOUMAHMOUJ	Gastro.	04 JUN 2017	

Les cliniciens participant au questionnaire

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
Dr. BAIZED	Chir. dentiste	30/05/17	
Dr. KELLAL	Chir. dentiste	30/05/17	
Dr. TAMMI	Chir. dentiste	30/05/17	
Dr. Djemah	Chirurgien dentiste	30-05-17	
Dr. K. M. M. A. D. I.	Médecin généraliste	04/06/2017	
Dr. Talbi A.	Dermatologue	06/06/2017	

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I
 UHU Hassiba Benbouali (CHU Blida) Unité d'immunologie
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nom du médecin	Spécialité	Date	Griffe
Dr. DAHMAMI	médecin interne	29/01/2017	
Dr. Djebbar	médecin interne	29/01/2017	

Les cliniciens participant au questionnaire

		Q 1		Q2		Q3		Q 4		Q 5
Médecin	totale	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	
Interniste	8	6	2	4	4	6	2	5	3	spécialiste
Gynéco- obstétricien	3	0	3	0	3	0	3	0	3	/
ORL	3	2	1	2	1	2	1	2	1	spécialiste
Chirurgien- dentiste	10	1	9	0	10	0	10	0	10	/
dermatologue	2	2	0	2	0	2	0	2	0	Spécialiste
Pédiatre	7	1	6	0	7	0	7	0	7	Généraliste
Chirurgie- réanimation	3	0	3	0	3	0	3	0	3	/
Gastro- entérologue	2	1	1	1	1	0	2	0	2	généraliste
Généraliste	4	1	3	1	3	1	3	0	4	pratique
Total	42	14	28	10	32	11	31	9	33	/

Tableau des résultats de réponses sur la partie deux comportant des questions générale

IX-Questionnaire destiné aux pharmaciens

Questionnaire Sur l'œdème bradykinique héréditaire type I

UHU Hassiba Ben Bouali (CHU Blida) Unité d'immunologie

Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Questionnaire destiné aux pharmaciens

1) Connaissez-vous le concentré de C1inh ?

a- Cinryze® Oui Non b- Berinert® oui non c- Ruconest® oui non

2) Connaissez-vous ?

a- FIRAZYR (icatibant) oui non b- Acide tranexamique oui non

c- Danazole oui non

3) Connaissez-vous leur indication ?

Oui non

4) Saviez-vous qu'il s'agit d'une maladie rare appelée l'œdème angioneurotique ou l'angioedème bradykinique par déficit en C1inh ?

Oui Non

5) Avez-vous une idée sur cette maladie ?

Oui Non

6) Saviez-vous que certains médicaments sont à éviter chez les patients atteints de cette maladie ?

Oui Non

7) Les médicaments cités au-dessus, sont-ils disponibles sur le marché algérien ?

Oui Non : pourquoi ?.....

8) Saviez-vous que parmi les obstacles de la prise en charge de ces patients sont : la disponibilité du traitement, l'éducation thérapeutique où le pharmacien devrait intervenir et la méconnaissance de cette maladie chez le personnel de santé ?

oui non

9) Aimeriez-vous avoir des informations sur cette maladie ?

Oui Non



Les Pharmaciens participants au questionnaire

Question	Q1	Q 2		Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	
		ICT	DZ								TRX
Oui	0	0	20	3	4	8	10	9	0	17	30
Non	30	30	10	27	26	22	20	21	30	13	0

ICT : icatibant DZ : danazol TRX : acide tranexamique

Tableau de résultats de réponses sur le questionnaire destiné aux pharmaciens

Résumé

L'angioedème bradykinique (AOB) est un déficit immunitaire héréditaire rare, à transmission autosomique dominante. Il se caractérise cliniquement par la survenue de crises d'œdèmes à localisation essentiellement sous cutané (visage, extrémités) dont l'accumulation de bradykinine dans les tissus est à l'origine de cette pathologie. Les crises douloureuses abdominales et l'œdème laryngé font la gravité de la maladie.

Biologiquement, deux types sont décrits : le type I secondaire à un déficit quantitatif de la fraction C1 inh ; qui fait l'objet de ce travail et le type II lié à un déficit fonctionnel en C1q inh.

Le but de cette thèse est : l'étude des paramètres immunologiques à savoir dosage du C1inh, C4 servant au diagnostic de l'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh « type I » au niveau du CHU Blida.

L'étude a été effectuée sur 3 familles (2015/2017) présentant une symptomatologie positive les membres selon leur volonté ont été prélevés pour faire le dosage antigénique du C1inh et C4 afin de poser le diagnostic. Le dosage a été limité à 26 parmi 75 patients.

Le déficit en C1inh est une pathologie qui reste méconnue dans le milieu médicale malgré la symptomatologie évocatrice pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une sensibilisation du personnel de la santé ainsi que la société au déficit en C1 inh est fortement souhaitable en Algérie.

Mots clés : angioedème bradykinique, C1 inhibiteur, bradykinine, œdème laryngé, douleurs abdominales.

Abstract

Bradykinic angioedema (AOB) is a rare hereditary immune deficiency with autosomal dominant transmission. It is characterized clinically by the occurrence of crises of edema with localization essentially subcutaneous (face, extremities) whose accumulation of bradykinin in the tissues is at the origin of this pathology. Painful abdominal attacks and laryngeal edema make the disease serious.

Biologically, two types are described: type I secondary to a quantitative deficit of fraction C1 inh; Which is the subject of this work and the type II linked to a functional deficit in C1q inh.

The aim of this thesis is to study the immunological parameters, namely the C1inh, C4 assay for the diagnosis of hereditary bradykinic angioedema by C1inh type1 deficiency at Blida CHU.

The study was performed on 3 families (2015/2017) showing positive symptomatology. The members according to their wishes were taken to make the antigenic assay of C1inh and C4 in order to make the diagnosis. The dosage was limited to 26 of 75 patients.

The C1inh deficiency is a pathology that remains unrecognized in the medical environment despite the evocative symptomatology that can be life threatening. Awareness of health personnel and society about the deficit in C1 inh is highly desirable in Algeria.

Key words: bradykinic angioedema, C1inhibitor, bradykinin, laryngeal edema ,abdominal pain.

-BOUNEDJER Sabrina

Email :
30041992fati@gmail.com

-BOUZID Khaoula

Email :
siempre93amore@gmail.com

-MOUSSAOUI Mériem

Email :
meriemmoussaoui2017@gmail.com

RESUME

L'angioedème bradykinique (AOB) est un déficit Immunitaire héréditaire rare, à transmission autosomique dominante. Il se caractérise cliniquement par la survenue de crises d'œdèmes à localisation essentiellement sous cutané (visage, extrémités) dont l'accumulation de bradykinine dans les tissus est à l'origine de cette pathologie. Les crises douloureuses abdominales et l'œdème laryngé font la gravité de la maladie.

Biologiquement, deux types sont décrits : type I secondaire à un déficit quantitatif de la fraction C1 inh ; qui fait l'objet de ce travail et le type II lié à un déficit fonctionnel en C1q inh.

Le but de cette thèse est : Etude des paramètres immunologiques à savoir dosage du C1inh, C4 servant au diagnostic de l'angioedème bradykinique héréditaire par déficit en C1inh « type I » au niveau du CHU Blida.

L'étude a été effectuée sur 3 familles (2015/2017) présentant une symptomatologie positive les membres selon leur volonté ont été prélevés pour faire le dosage antigénique du C1inh et C4 afin de poser le diagnostic. Le dosage a été limité à 26 parmi 75 patients.

Le déficit en C1inh est une pathologie qui reste méconnue dans le milieu médicale malgré la symptomatologie évocatrice pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une sensibilisation du personnel de la santé ainsi que la société au déficit en C1 inh est fortement souhaitable en Algérie.

Mots clés : angioedème bradykinique, C1inhibiteur, bradykinine ,œdème laryngé, douleurs abdominales.

ABSTRACT

Bradykinic angioedema (AOB) is a rare hereditary immune deficiency with autosomal dominant transmission. It is characterized clinically by the occurrence of crises of edema with localization essentially subcutaneous (face, extremities) whose accumulation of bradykinin in the tissues is at the origin of this pathology. Painful abdominal attacks and laryngeal edema make the disease serious.

Biologically, two types are described: type I secondary to a quantitative deficit of fraction C1 inh; Which is the subject of this work and the type II linked to a functional deficit in C1q inh.

The aim of this thesis is to study the immunological parameters, namely the C1inh, C4 assay for the diagnosis of hereditary bradykinic angioedema by C1inh type1 deficiency at Blida CHU.

The study was performed on 3 families (2015/2017) showing positive symptomatology. The members according to their wishes were taken to make the antigenic assay of C1inh and C4 in order to make the diagnosis. The dosage was limited to 26 of 75 patients.

The C1inh deficiency is a pathology that remains unrecognized in the medical environment despite the evocative symptomatology that can be life threatening. Awareness of health personnel and society about the deficit in C1 inh is highly desirable in Algeria.

Key words: bradykinic angioedema, C1inhibitor, bradykinin, laryngeal edema ,abdominal pain.