

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Conduite à tenir devant la suspicion d'un œdème  
neuro-angiopathique*

Thèse d'exercice de fin d'études

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

Session : Juillet 2022

**Présentée par :**

**-BENLABGA Naima**

**- BENATALLAH Kheira Hassnaa**

**Devant le jury :**

<b>-Dr CHERGUELAIN.E.K</b>	<b>Maitre-assistant en Immunologie. Promoteur.</b>	
<b>- Pr BOUDJELA .L</b>	<b>Professeur en Immunologie.</b>	<b>Co-promoteur.</b>
<b>-Pr BENAZIZ.O</b>	<b>Professeur en P. galénique.</b>	<b>Présidente de jury.</b>
<b>-Dr DERMOUCHE.I</b>	<b>Assistante en Immunologie.</b>	<b>Examinatrice.</b>
<b>-Dr SALAH.K</b>	<b>Assistante en Immunologie.</b>	<b>Examinatrice.</b>

## **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.*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitudes à notre encadreur de mémoire, Monsieur **CHERGUELAINÉ Khaled Maître assistant en Immunologie ;***

*On le remercie :*

*De nous avoir encadré, orienté, aidé, on le remercie aussi pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nos remerciements vont aussi à notre co-promoteur **Pr. BOUDJELLA M.L Professeur en Immunologie ;** On le remercie d'avoir nous orienté, aidé et conseillé.*

*Nous adressons nos remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail :*

***Pr BENAZIZ .O Professeur en Pharmacie Galénique ;***

*Vous nous avez honorées en tant que Présidente du Jury. Voyez ici un témoignage de notre profonde gratitude et de notre respect.*

***Pr SALAH.K Assistante en Immunologie ;***

***Pr DERMOUCHE.I Assistante en Immunologie ;***

*Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sincères estimés.*

***Merci au chef de service du laboratoire d'Immunologie de l' UHU HASSIBA BEN BOUALI Madame ABDI professeur en Biochimie et l'ensemble de l'équipe technique.***

*On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.*

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

*Dedication:*

*My first thanks to Allah.*

*I dedicate this work:*

*To my dear parents, To the one who has always been present, the pearls of my eyes who taught me the true values of life, for his encouragement and his advice, my very dear father whom I love. To the bravest, most generous, most beautiful woman in my eyes, my very dear mother whom I love.*

*To my brothers Oussama and Lahcen, to my sisters Sanae Nabila, Meriem, Souad and mimi, who are always by my side. To the littels Ibrahim, Moetaz and Abd rahman. To all my friends who have made my life pleasant and full of good memories Assala,*

*Ikram, Hadjer, Nada, Rym, Nardjis, Romaiissa, Nour, Fariha and Hiba*

*To everyone who helped me excel,*

*To who I love*

*My big thanks to all of you*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents,*

*À mes chers frères et soeurs,*

*À toute ma famille,*

*À tous mes amis,*

*À vous cher lecteur.*

*Merci*

*BENLABGAA Naima*

# TABLE DE MATIERES :

Remerciement.....	I
Dédicaces.....	III
Table de matières.....	V
Listes des tableaux.....	IX
Liste des figures.....	X
Liste des abréviations.....	XII
Glossaire.....	XIV
<u>I-Introduction :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>II- Revue de la littérature</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>A. Généralité :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>I. Définition d'un angio-œdème :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>II. Classification des différents angio-oedèmes :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>III. Epidémiologie :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>B. L'Angio-oedème bradykinique :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>I. Définition :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>II. Historique :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>III. La bradykinine :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1)Définition :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>2) La biosynthèse et la dégradation de la bradykinine :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3) Les récepteurs de la bradykinine :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>4) Les effets biologiques de la bradykinine :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>IV. Classification :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>V. L'Angio-oedème héréditaire de type I et II :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1)Définition de l'angio-oedème héréditaire :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>2) Le C1-inhibiteur :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>a) Définition :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>b) Rôle du C1-inhibiteur dans la régulation du métabolisme de la</u> <u>bradykinine :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3)La physiopathologie :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>4) Une origine génétique :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>5) Les symptômes :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>6) Au niveau biologique :</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

7) Les facteurs déclenchants :	Error! Bookmark not defined.
VI. L'Angio-oedème héréditaire de type III :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Au niveau biologique :	Error! Bookmark not defined.
VII. L'Angio-oedème acquis :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Les symptômes:	Error! Bookmark not defined.
3) Au niveau biologique :	Error! Bookmark not defined.
VIII. L'Angio-oedème médicamenteux :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Les symptômes] :	Error! Bookmark not defined.
3) Le système Rénine-Angiotensine:	Error! Bookmark not defined.
4) Mode d'action des IEC(Figure n°8) :	Error! Bookmark not defined.
5) Mode d'action des SARTANS (Figure n°8) :	Error! Bookmark not defined.
6) Epidémiologie :	Error! Bookmark not defined.
7) Au niveau biologique:	Error! Bookmark not defined.
IX. Diagnostique :	Error! Bookmark not defined.
1. Les examens de dépistage :	Error! Bookmark not defined.
2. Les examens d'exploration :	Error! Bookmark not defined.
3. Les analyses génétiques :	Error! Bookmark not defined.
4. Interprétation des examens:	Error! Bookmark not defined.
5) Diagnostic différentiel:	Error! Bookmark not defined.
5)1. Diagnostic différentiel des AO :	Error! Bookmark not defined.
5)2. Diagnostic différentiel des AOBH:	Error! Bookmark not defined.
X. Traitement des AOB :	Error! Bookmark not defined.
□ Orientation:	Error! Bookmark not defined.
III-Partie pratique	Error! Bookmark not defined.
Etude	Error! Bookmark not defined.
Objectifs	Error! Bookmark not defined.
A-Matériels et Méthodes	Error! Bookmark not defined.
1-Matériels	Error! Bookmark not defined.
1-1-Matériels humains	Error! Bookmark not defined.
1-2-Matériels non humains	Error! Bookmark not defined.
2-Méthodes d'étude	Error! Bookmark not defined.
2-1- Tests immunologiques	Error! Bookmark not defined.

2-2- <u>Les techniques analytiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-1- <u>L'électrophorèse des protéines sériques EPS</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-2- <u>Dosage antigénique du C1inh, C3 et C4 par immunonéphélemétrie</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-3- <u>le CH 50 par Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>B-<u>Résultats:</u>.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1- <u>Les manifestations cliniques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2- <u>Paramètres immunologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-1- <u>C1inh et C4</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2- <u>Le C 3</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-3- <u>Le CH 50</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-4- <u>EPS</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3- <u>La génétique</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. <u>Discussion:</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a- <u>Famille H</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b- <u>Famille M</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c- <u>Famille B</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a- <u>La famille M</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b- <u>La famille B</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c- <u>La famille H</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4- <u>Etudes de cas cliniques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4-1- <u>Premier cas clinique</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Histoire de la maladie</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1- <u>Motif d'hospitalisation</u> :.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2- <u>Les examens réalisés dans le cadre de la prise en charge hospitalière de Mr H I</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a- <u>Examens cliniques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b- <u>Examens radiologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c- <u>Examens biologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1- <u>non Immunologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2- <u>Immunologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Discussion du cas clinique</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4-2- <u>Deuxième Cas clinique</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Histoire de la maladie</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Antécédents personnels</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Antécédents familiaux</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1- <u>L'exploration</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



<u>1-1-Explorations cliniques.....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-1-1-Interrogatoire .....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-1-2-L'exploration radiologique .....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-2 Les explorations biologiques.....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1- Auto- anticorps antinucléaire par immunofluorescence indirecte..</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>2- Anti phospholipides par ELISA : .....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Conclusion .....</u>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>IV-</u>	
<u>Conclusion.....</u>	<b>Error</b>
<b>! Bookmark not defined.</b>	
<u>V-Références bibliographique.....</u>	<b>I</b>
<u>VI-Annexes.....</u>	<b>X</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Liste des médicaments IEC et SATANS commercialisés en Algerie.....	21
<b>Tableau 2:</b> Critères diagnostiques des AOH avec déficit en C1Inh.....	29
<b>Tableau 3:</b> Critères diagnostiques des AOH à C1Inh normal .....	29
<b>Tableau 4:</b> Diagnostic biologique des AO bradykiniques. Pourcentage des valeurs de référence du laboratoire .....	29
<b>Tableau 5 :</b> Comparaison entre l' angioedèmebradykinique et histaminique.....	33
<b>Tableau 6 :</b> Les valeurs normales de C1inh, C3 et C4.....	43
<b>Tableau 7:</b> Les valeurs du CH50 par technique hémolytique.....	50
<b>Tableau 8 :</b> les résultats du CH50 par la technique d'ELISA.....	50
<b>Tableau 9 :</b> Les résultats de l'exploration immunologique de H.....	65

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : schéma simplifié du métabolisme des kinines.....	8
<b>Figure 02</b> : Classification des angio-oedèmes bradykiniques.....	10
<b>Figure 03</b> : schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes (complément, système contact, coagulation et fibrinolyse) .....	12
<b>Figure 04</b> : action du C1-inhibiteur.....	13
<b>Figure 05</b> : : pathogenèse de l'angio-oedème héréditaire.....	14
<b>Figure 06</b> : schéma montrant la localisation des oedèmes.....	16
<b>Figure 07</b> : schéma du système rénine-angiotensine.....	21
<b>Figure 08</b> : Mode d'action des IEC et des SARTANS.....	23
<b>Figure 09</b> : Démarche diagnostique biologique des angioedèmes bradykiniques.....	28
<b>Figure 10</b> : Démarche diagnostique devant un AO .....	34
<b>Figure 11</b> : SAS-1plus.....	41
<b>Figure 12</b> : SAS-2.....	41
<b>Figure 13</b> : Aspect d'un protéinogramme normal .....	41
<b>Figure 14</b> : configuration des résultats.....	41
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique de la néphélémetrie.....	42
<b>Figure 16</b> : BN prospec.....	43
<b>Figure 17</b> : SPA plus.....	43
<b>Figure 18</b> : microplaque d'ELISA.....	44
<b>Figure 19</b> : le spectrophotomètre.....	44
<b>Figure 20</b> : Répartition des membres selon le bilan immunologique d'exploration.....	45

<b>Figure 21</b> : Répartition des membres explorés immunologiquement en fonction de sexe.....	45
<b>Figure 22</b> : Pourcentage des manifestations cliniques.....	46
<b>Figure 23</b> : Les tests d'orientation effectués.....	47
<b>Figure 24</b> : Pourcentage des membres bénéficiant d'un dosage de C1in.....	47
<b>Figure 25</b> : Pourcentage des valeurs de C1inh.....	48
<b>Figure 26</b> : Taux de diminution de C1inh.....	48
<b>Figure 27</b> : Pourcentage des valeurs de C4.....	49
<b>Figure 28</b> : Pourcentage des valeurs de C3.....	49
<b>Figure 29</b> : Les profils de L'EPS réalisés.....	53
<b>Figure 30</b> : Arbres généalogiques des 3 familles.....	54
<b>Figure 31</b> : Echographie abdominopelvienne.....	54
<b>Figure 32</b> : Répartition des membres atteints ou suspectés sur les trois familles.....	70

## Liste des abréviations

**AA** : Antagoniste de l'angiotensine

**AC** : Anticorps

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**AO/ AE** : Angioedème

**AOB** : Angiodèmebradykinique

**AOH** : Angioedème héréditaire

**AON** : Angioedème neurotique

**AONH** : Angioedème neurotique héréditaire

**APP**: Aminopeptidase P

**BK**: Bradykinine

**CH50** : Complement hémolytique

**CPN** : Carboxypeptidase N

**CREAK**: Centre national de référence des angioedèmes

**CRP** : C- reactiveprotein (la protéine C réactive)

**GMPc**:Cyclic guanosine monophosphate

**desArg9-BK** : Des argenine 9-bradykinine

**ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine

**EDHF** :Endothelium-derived hyperpolarizing factor

**ELISA** :Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EVA** : Echelle des valeurs analogiques

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**Ig** : Immunoglobuline

**KHPM** : Kininogène de haut poids moléculaire

**KK** : KinineKalicrine

**LED** : Lupus érythémateux disséminé

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

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PCR** : Polymerasechainreaction( réaction en chaîne par polymérase )

**PG** : Prostaglandine

**SC** : Sous cutané

**SLE**: Systemic lupus erythematosus

**VADS** : Voies aérodigestives

**VPN**:valeur prédictive négative

**VR**:valeur de référence

## Glossaire

**Aldostérone** : hormone minéralo-corticoïde synthétisée par les glandes surrénales, qui favorise la rétention de sodium et augmente l'élimination de potassium au niveau rénal .

**Asphyxie** :est un terme médical signifiant l'arrêt plus ou moins long de la circulation d'oxygène dans le corps. L'asphyxie de l'humain est une urgence médicale.

**CREAK**: est le centre de référence national des angiœdèmes qui est consacré à tous les patients présentant un angiœdème quelle que soit sa cause.

**Catécholamines** : neurotransmetteurs dont les plus connus sont : la noradrénaline, la dopamine, l'adrénaline. Elles sont synthétisées par les glandes surrénales ou les cellules du système nerveux central .

**dysglobulinémie monoclonale**:ou gammapathie monoclonale,désigne une anomalie traduite par une quantité anormale dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale en excès.

**Dysphonie** : difficulté à parler et à émettre des sons. La voix est trop aiguë, trop grave, rauque, enrouée et parfois complètement éteinte (aphonie) ,

**Dysphagie** : trouble de la déglutition caractérisé par une sensation de gêne ou de blocage, ressentie au moment de l'alimentation, lors du passage des aliments de la bouche vers l'estomac .

**Dyspnée respiratoire** : gêne respiratoire, se traduisant par une difficulté à respirer. Elle s'accompagne souvent d'une sensation d'oppression, d'angoisse.

**EVA ou échelle visuelle analogique de la douleur** : il s'agit d'une réglette qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie au moyen d'un curseur. Sur la face visible le patient déplace le curseur entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable », ce qui correspond au recto à une échelle graduée de 0 à 100 mm. L'EVA est la méthode de référence pour quantifier l'intensité douloureuse et la réponse thérapeutique.

**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.

**Facteur deHageman :** (aussi appelé **facteur XII** ou **facteur contact**) est une protéine entrant en jeu dans la gestion de la coagulation du sang (phénomène de coagulation des voies intrinsèques).

**Gène F12:** est un gène qui fournit des instructions pour fabriquer une protéine appelée facteur de coagulation XII.

**Hétérozygote :** un gène qui possède deux allèles différents de ce gène sur un même locus pour chacun de ses chromosomes homologues. Un tel organisme doit être au minimum diploïde, ou polyploïde.

**Histamine :** est une amine biogène agissant comme un médiateur chimique de la réaction inflammatoire. Elle est formée à partir de l'acide aminé l'histidine.

**Homozygote :** se dit d'un gène qui, chez un individu, sera représenté par deux allèles identiques sur un même locus. En génétique, on parle de souche pure.

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

**Intron :** est une portion d'un gène qui est transcrite en ARN, au sein d'un ARN précurseur, et qui est ensuite éliminée par un processus d'excision programmé et qu'on ne retrouve donc pas dans l'ARN mature.

**kDa:** kilo Dalton.

**Leucotriènes :** sont des médiateurs de l'inflammation d'origine lipidique, qui ont été reconnues initialement à travers leurs puissants effets bronchoconstricteurs.

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

**Maladie autosomique dominante :** le gène en cause est porté sur un autosome (chromosome n'intervenant pas dans la détermination du sexe) et la présence d'un seul chromosome muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (qui possèdent deux allèles différents du même gène) pour le gène en



cause sont malades. Les individus homozygotes (qui possèdent deux allèles identiques du même gène) sont très rares et plus sévèrement atteints par la maladie.

**La maladie de Hageman:**est la déficience en facteur XII qui est une maladie héréditaire très rare de la coagulation du sang.

**Maladie orpheline :** Une maladie rare est une [maladie](#) dont la [prévalence](#) est inférieure à 0,05 % (5 personnes sur 10 000), selon la définition réglementaire [européenne](#).

**Mode paracrine :** il s'agit de substances qui exercent leur activité au niveau des tissus voisins de la cellule qui les a synthétisées.

**PCR :** (polymerase chain reaction) Réaction enzymatique in vitro consistant à dupliquer à la chaîne 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)

**Serpine 1 :** Ce gène code pour une protéine plasma hautement glycosylée impliquée dans la régulation de la cascade du complément cette protéine est le C1 inh.

**Tube ACD:**est un tube de prélèvement sanguin sous vide avec un anticoagulant ACD (Acid citrate dextrose), qui est utilisé pour la détermination du groupe sanguin, la recherche immunologique et la préservation des érythrocytes. L'anticoagulant ACD existe sous deux formes : A et B, qui diffèrent par la concentration de la solution.

**Valeur prédictive négative:** est la probabilité qu'un test négatif soit réellement négatif.

**Vasoconstricteur :** est une substance qui agit de façon à rétrécir les vaisseaux sanguins, ils sont utilisés cliniquement pour accroître la pression sanguine ou réduire localement le flot sanguin.

**Vasodilatateur :** (contraire de [vasoconstricteur](#)) est une substance qui permet de dilater les [vaisseaux sanguins](#), c'est-à-dire d'augmenter leur [lumière](#), en relâchant les [muscles lisses](#) des parois de ces vaisseaux.



## **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.*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos gratitudee à notre encadreur de mémoire, Monsieur **CHERGUELAINÉ Khaled Maître assistant en Immunologie ;***

*On le remercie :*

*De nous avoir encadré, orienté, aidé, on le remercie aussi pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nos remerciements vont aussi à notre co-promoteur **Pr. BOUDJELLA M.L Professeur en Immunologie ;** On le remercie d'avoir nous orienté, aidé et conseillé.*

*Nous adressons nos remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail :*

***Pr BENAIZIZ .O Professeur en Pharmacie Galénique ;***

*Vous nous avez honorées en tant que Présidente du Jury. Voyez ici un témoignage de notre profonde gratitude et de notre respect.*

***Pr SALAH.K Assistante en Immunologie ;***

***Pr DERMOUCHE.I Assistante en Immunologie ;***

*Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de juger ce mémoire*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sincères estimee.*

***Merci au chef de service du laboratoire d'Immunologie de l' UHU HASSIBA BEN BOUALI Madame ABDI professeur en Biochimie et l'ensemble de l'équipe technique.***

*On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.*

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

*Dedication:*

*My first thanks to Allah.*

*I dedicate this work:*

*To my dear parents, To the one who has always been present, the pearls of my eyes who taught me the true values of life, for his encouragement and his advice, my very dear father whom I love. To the bravest, most generous, most beautiful woman in my eyes, my very dear mother whom I love.*

*To my brothers Oussama and Lahcen, to my sisters Sanae Nabila, Meriem, Souad and mimi, who are always by my side. To the littels Ibrahim, Moetaz and Abd rahman. To all my friends who have made my life pleasant and full of good memories Assala,*

*Ikram, Hadjer, Nada, Rym, Nardjis, Romaiissa, Nour, Fariha and Hiba*

*To everyone who helped me excel,*

*To who I love*

*My big thanks to all of you*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*A mes très chers parents,*

*A mes chers frères et soeurs,*

*A toute ma famille,*

*A tous mes amis,*

*A vous cher lecteur.*

*Merci*

*BENLABGAA Naima*

## TABLE DE MATIERES :

Remerciement.....	I
Dédicaces.....	III
Table de matières.....	V
Listes des tableaux.....	IX
Liste des figures.....	X
Liste des abréviations.....	XII
Glossaire.....	XIV
I-Introduction :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
II- Revue de la littérature.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
A. Généralité :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I. Définition d'un angio-œdème :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
II. Classification des différents angio-oedèmes :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
III. Epidémiologie :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
B. L'Angio-oedème bradykinique :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I. Définition :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
II. Historique :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
III. La bradykinine :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1)Définition :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2) La biosynthèse et la dégradation de la bradykinine :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3) Les récepteurs de la bradykinine :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4) Les effets biologiques de la bradykinine :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
IV. Classification :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
V. L'Angio-oedème héréditaire de type I et II :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1)Définition de l'angio-oedème héréditaire :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2) Le C1-inhibiteur :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a) Définition :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b) Rôle du C1-inhibiteur dans la régulation du métabolisme de la	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
bradykinine :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3)La physiopathologie :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4) Une origine génétique :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5) Les symptômes :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6) Au niveau biologique :	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



7) Les facteurs déclenchants :	Error! Bookmark not defined.
VI. L'Angio-oedème héréditaire de type III :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Au niveau biologique :	Error! Bookmark not defined.
VII. L'Angio-oedème acquis :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Les symptômes:	Error! Bookmark not defined.
3) Au niveau biologique :	Error! Bookmark not defined.
VIII. L'Angio-oedème médicamenteux :	Error! Bookmark not defined.
1) Définition :	Error! Bookmark not defined.
2) Les symptômes] :	Error! Bookmark not defined.
3) Le système Rénine-Angiotensine:	Error! Bookmark not defined.
4) Mode d'action des IEC(Figure n°8) :	Error! Bookmark not defined.
5) Mode d'action des SARTANS (Figure n°8) :	Error! Bookmark not defined.
6) Epidémiologie :	Error! Bookmark not defined.
7) Au niveau biologique:	Error! Bookmark not defined.
IX. Diagnostique :	Error! Bookmark not defined.
1. Les examens de dépistage :	Error! Bookmark not defined.
2. Les examens d'exploration :	Error! Bookmark not defined.
3. Les analyses génétiques :	Error! Bookmark not defined.
4. Interprétation des examens:	Error! Bookmark not defined.
5) Diagnostic différentiel:	Error! Bookmark not defined.
5)1. Diagnostic différentiel des AO :	Error! Bookmark not defined.
5)2. Diagnostic différentiel des AOBH:	Error! Bookmark not defined.
X. Traitement des AOB :	Error! Bookmark not defined.
□ Orientation:	Error! Bookmark not defined.
III-Partie pratique	Error! Bookmark not defined.
Etude.....	Error! Bookmark not defined.
Objectifs .....	Error! Bookmark not defined.
A-Matériels et Méthodes .....	Error! Bookmark not defined.
1-Matériels .....	Error! Bookmark not defined.
1-1-Matériels humains .....	Error! Bookmark not defined.
1-2-Matériels non humains .....	Error! Bookmark not defined.
2-Méthodes d'étude.....	Error! Bookmark not defined.
2-1- Tests immunologiques.....	Error! Bookmark not defined.

2-2-Les techniques analytiques .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-1-L'électrophorèse des protéines sériques EPS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-2-Dosage antigénique du C1inh, C3 et C4 par immunonéphélemétrie.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-3-le CH 50 par Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>B-Résultats:</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1-Les manifestations cliniques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-Paramètres immunologiques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-1-C1inh et C4.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-2-Le C 3.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-3-Le CH 50.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-4-EPS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3-La génétique .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. Discussion:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a-Famille H : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b-Famille M : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c-Famille B : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a-La famille M : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b-La famille B : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c-La famille H : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4- Etudes de cas cliniques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4-1-Premier cas clinique.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Histoire de la maladie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1-Motif d'hospitalisation : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2-Les examens réalisés dans le cadre de la prise en charge hospitalière de Mr H I.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
a-Examens cliniques .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
b-Examens radiologiques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
c-Examens biologiques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1-non Immunologiques .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2- Immunologiques.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Discussion du cas clinique.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4-2- Deuxième Cas clinique.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Histoire de la maladie .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Antécédents personnels.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Antécédents familiaux .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1-L'exploration .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

<u>1-1-Explorations cliniques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-1-1-Interrogatoire</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-1-2-L'exploration radiologique</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1-2 Les explorations biologiques</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>1- Auto- anticorps antinucléaire par immunofluorescence indirecte</u> ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>2- Anti phospholipides par ELISA</u> : .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>Conclusion</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>IV-</u>	
<u>Conclusion</u> .....	<b>Error</b>
<b>! Bookmark not defined.</b>	
<u>V-Références bibliographique</u> .....	<b>I</b>
<u>VI-Annexes</u> .....	<b>X</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Liste des médicaments IEC et SATANS commercialisés en Algerie.....	21
<b>Tableau 2:</b> Critères diagnostiques des AOH avec déficit en C1Inh.....	29
<b>Tableau 3:</b> Critères diagnostiques des AOH à C1Inh normal .....	29
<b>Tableau 4:</b> Diagnostic biologique des AO bradykiniques. Pourcentage des valeurs de référence du laboratoire .....	29
<b>Tableau 5 :</b> Comparaison entre l' angioedèmebradykinique et histaminique.....	33
<b>Tableau 6 :</b> Les valeurs normales de C1inh, C3 et C4.....	43
<b>Tableau 7:</b> Les valeurs du CH50 par technique hémolytique.....	50
<b>Tableau 8 :</b> les résultats du CH50 par la technique d'ELISA.....	50
<b>Tableau 9 :</b> Les résultats de l'exploration immunologique de H.....	65

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : schéma simplifié du métabolisme des kinines.....	8
<b>Figure 02</b> : Classification des angio-oedèmes bradykiniques.....	10
<b>Figure 03</b> : schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes (complément, système contact, coagulation et fibrinolyse) .....	12
<b>Figure 04</b> : action du C1-inhibiteur.....	13
<b>Figure 05</b> : : pathogenèse de l'angio-oedème héréditaire.....	14
<b>Figure 06</b> : schéma montrant la localisation des oedèmes.....	16
<b>Figure 07</b> : schéma du système rénine-angiotensine.....	21
<b>Figure 08</b> : Mode d'action des IEC et des SARTANS.....	23
<b>Figure 09</b> : Démarche diagnostique biologique des angioedèmes bradykiniques.....	28
<b>Figure 10</b> : Démarche diagnostique devant un AO .....	34
<b>Figure 11</b> : SAS-1plus.....	41
<b>Figure 12</b> : SAS-2.....	41
<b>Figure 13</b> : Aspect d'un protéinogramme normal .....	41
<b>Figure 14</b> : configuration des résultats.....	41
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique de la néphélémetrie.....	42
<b>Figure 16</b> : BN prospec.....	43
<b>Figure 17</b> : SPA plus.....	43
<b>Figure 18</b> : microplaque d'ELISA.....	44
<b>Figure 19</b> : le spectrophotomètre.....	44
<b>Figure 20</b> : Répartition des membres selon le bilan immunologique d'exploration.....	45

<b>Figure 21</b> : Répartition des membres explorés immunologiquement en fonction de sexe.....	45
<b>Figure 22</b> : Pourcentage des manifestations cliniques.....	46
<b>Figure 23</b> : Les tests d'orientation effectués.....	47
<b>Figure 24</b> : Pourcentage des membres bénéficiant d'un dosage de C1in.....	47
<b>Figure 25</b> : Pourcentage des valeurs de C1inh.....	48
<b>Figure 26</b> : Taux de diminution de C1inh.....	48
<b>Figure 27</b> : Pourcentage des valeurs de C4.....	49
<b>Figure 28</b> : Pourcentage des valeurs de C3.....	49
<b>Figure 29</b> : Les profils de L'EPS réalisés.....	53
<b>Figure 30</b> : Arbres généalogiques des 3 familles.....	54
<b>Figure 31</b> : Echographie abdominopelvienne.....	54
<b>Figure 32</b> : Répartition des membres atteints ou suspectés sur les trois familles.....	70

## Liste des abréviations

**AA** : Antagoniste de l'angiotensine

**AC** : Anticorps

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**AO/ AE** : Angioedème

**AOB** : Angiodèmebradykinique

**AOH** : Angioedème héréditaire

**AON** : Angioedème neurotique

**AONH** : Angioedème neurotique héréditaire

**APP**: Aminopeptidase P

**BK**: Bradykinine

**CH50** : Complement hémolytique

**CPN** : Carboxypeptidase N

**CREAK**: Centre national de référence des angioedèmes

**CRP** : C- reactiveprotein (la protéine C réactive)

**GMPC**:Cyclic guanosine monophosphate

***desArg9*-BK** : Des argenine 9-bradykinine

**ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine

**EDHF** :Endothelium-derived hyperpolarizing factor

**ELISA** :Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EVA** : Echelle des valeurs analogiques

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**Ig** : Immunoglobuline

**KHPM** : Kininogène de haut poids moléculaire

**KK** : KinineKalicrine

**LED** : Lupus érythémateux disséminé

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

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PCR** : Polymerasechainreaction( réaction en chaîne par polymérase )

**PG** : Prostaglandine

**SC** : Sous cutané

**SLE**: Systemic lupus erythematosus

**VADS** : Voies aérodigestives

**VPN**:valeur prédictive négative

**VR**:valeur de référence



## Glossaire

**Aldostérone** : hormone minéralo-corticoïde synthétisée par les glandes surrénales, qui favorise la rétention de sodium et augmente l'élimination de potassium au niveau rénal .

**Asphyxie** :est un terme médical signifiant l'arrêt plus ou moins long de la circulation d'oxygène dans le corps. L'asphyxie de l'humain est une urgence médicale.

**CREAK**: est le centre de référence national des angioœdèmes qui est consacré à tous les patients présentant un angioœdème quelle que soit sa cause.

**Catécholamines** : neurotransmetteurs dont les plus connus sont : la noradrénaline, la dopamine, l'adrénaline. Elles sont synthétisées par les glandes surrénales ou les cellules du système nerveux central .

**dysglobulinémie monoclonale**:ou gammapathie monoclonale,désigne une anomalie traduite par une quantité anormale dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale en excès.

**Dysphonie** : difficulté à parler et à émettre des sons. La voix est trop aiguë, trop grave, rauque, enrouée et parfois complètement éteinte (aphonie) ,

**Dysphagie** : trouble de la déglutition caractérisé par une sensation de gêne ou de blocage, ressentie au moment de l'alimentation, lors du passage des aliments de la bouche vers l'estomac .

**Dyspnée respiratoire** : gêne respiratoire, se traduisant par une difficulté à respirer. Elle s'accompagne souvent d'une sensation d'oppression, d'angoisse.

**EVA ou échelle visuelle analogique de la douleur** : il s'agit d'une réglette qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie au moyen d'un curseur. Sur la face visible le patient déplace le curseur entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable », ce qui correspond au recto à une échelle graduée de 0 à 100 mm. L'EVA est la méthode de référence pour quantifier l'intensité douloureuse et la réponse thérapeutique.

**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.

**Facteur de Hageman** : (aussi appelé **facteur XII** ou **facteur contact**) est une protéine entrant en jeu dans la gestion de la coagulation du sang (phénomène de coagulation des voies intrinsèques).

**Gène F12**: est un gène qui fournit des instructions pour fabriquer une protéine appelée facteur de coagulation XII.

**Hétérozygote** : un gène qui possède deux allèles différents de ce gène sur un même locus pour chacun de ses chromosomes homologues. Un tel organisme doit être au minimum diploïde, ou polyploïde.

**Histamine** : est une amine biogène agissant comme un médiateur chimique de la réaction inflammatoire. Elle est formée à partir de l'acide aminé l'histidine.

**Homozygote** : se dit d'un gène qui, chez un individu, sera représenté par deux allèles identiques sur un même locus. En génétique, on parle de souche pure.

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

**Intron** : est une portion d'un gène qui est transcrite en ARN, au sein d'un ARN précurseur, et qui est ensuite éliminée par un processus d'excision programmé et qu'on ne retrouve donc pas dans l'ARN mature.

**kDa**: kilo Dalton.

**Leucotriènes** : sont des médiateurs de l'inflammation d'origine lipidique, qui ont été reconnues initialement à travers leurs puissants effets bronchoconstricteurs.

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

**Maladie autosomique dominante** : le gène en cause est porté sur un autosome (chromosome n'intervenant pas dans la détermination du sexe) et la présence d'un seul chromosome muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (qui possèdent deux allèles différents du même gène) pour le gène en

cause sont malades. Les individus homozygotes (qui possèdent deux allèles identiques du même gène) sont très rares et plus sévèrement atteints par la maladie.

**La maladie de Hageman:**est la déficience en facteur XII qui est une maladie héréditaire très rare de la coagulation du sang.

**Maladie orpheline :** Une maladie rare est une [maladie](#) dont la [prévalence](#) est inférieure à 0,05 % (5 personnes sur 10 000), selon la définition réglementaire [européenne](#).

**Mode paracrine :** il s'agit de substances qui exercent leur activité au niveau des tissus voisins de la cellule qui les a synthétisées.

**PCR :** (polymerase chain reaction) Réaction enzymatique in vitro consistant à dupliquer la chaîne 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)

**Serping 1 :** Ce gène code pour une protéine plasma hautement glycosylée impliquée dans la régulation de la cascade du complément cette protéine est le C1 inh.

**Tube ACD:**est un tube de prélèvement sanguin sous vide avec un anticoagulant ACD (Acid citrate dextrose), qui est utilisé pour la détermination du groupe sanguin, la recherche immunologique et la préservation des érythrocytes. L'anticoagulant ACD existe sous deux formes : A et B, qui diffèrent par la concentration de la solution.

**Valeur prédictive négative:** est la probabilité qu'un test négatif soit réellement négatif.

**Vasoconstricteur :** est une substance qui agit de façon à rétrécir les vaisseaux sanguins, ils sont utilisés cliniquement pour accroître la pression sanguine ou réduire localement le flot sanguin.

**Vasodilatateur :** (contraire de [vasoconstricteur](#)) est une substance qui permet de dilater les [vaisseaux sanguins](#), c'est-à-dire d'augmenter leur [lumière](#), en relâchant les [muscles lisses](#) des parois de ces vaisseaux.

## **I-Introduction**

## **I-Introduction :**

Le neuro angio-œdème ou l'angio-œdème bradykinique est une maladie rare. Elle est caractérisée par la survenue des œdèmes cutanéomuqueux, d'aspect blanc, mou 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]. Elle se présente comme un syndrome pseudo-occlusif et est parfois associée à une ascite et à une hypovolémie[5 ;19]. Les Angio-œdèmes bradykiniques sont classés en deux groupes, une forme héréditaire et une forme acquise. Ces œdèmes ne répondent pas à un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques.[1] Ces types des angio-œdèmes est provoqué par la présence d'un peptide vasodilatateur, la bradykinine.[2 ;5]

Cette maladie 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 angioœdème 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. Alors un diagnostic immunologique adéquat avec toutes les explorations immunologiques nécessaires est indispensable pour poser le diagnostic de l'angioœdème bradykinique.

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.

**Donc, quelles explorations immunologiques nécessaires permettant de poser le diagnostic de certitude devant la suspicion d'un AON et de dépister les patients atteints et à risque afin de faciliter leur prise en charge ?**

## **II- Revue de la littérature**

## A. Généralité :

### I. Définition d'un angio-œdème :

L'angio-œdème a été décrit pour la première fois en 1882 par le Docteur Von Quincke d'où son nom : œdème de Quincke. [1]

Le terme d'angio-œdème provient du grec : *angieon* qui signifie vaisseau et *oidêma* qui correspond à tumeur. [2]

L'angio-œdème est un syndrome clinique correspondant à un gonflement des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux (voies respiratoires et tube digestif). Ce gonflement est localisé (les mains, le visage...) et déformant. Il est d'apparition soudaine. Il s'installe généralement en quelques minutes ou en quelques heures et disparaît plus ou moins rapidement en fonction du type d'angio-œdème (en vingt-quatre heures et jusqu'à cinq jours selon les cas). Il provoque ni coloration de la peau ni prurit ni desquamation. Cependant, il peut être douloureux. Bien que transitoire et n'entraînant aucune séquelle, il peut être récidivant. Le pronostic vital peut être engagé s'il touche la sphère ORL (oreilles, nez, pharynx et larynx) et en l'absence de traitement approprié, on estime le risque de décès à environ 25%. [1] ;[4]

Il peut s'accompagner d'urticaire : papules circonscrites à bordures surélevées, érythémateuses et de centres blanchâtres qui touchent uniquement la portion superficielle du derme. [2]

Cet œdème est dû à une augmentation rapide et localisée de la perméabilité capillaire sous l'influence de peptides vasodilatateurs (histamine, bradykinine, leucotriènes).[3]

### II. Classification des différents angio-œdèmes :

Les angio-œdèmes peuvent être divisés en deux grands groupes, selon le médiateur responsable de l'œdème :

- Les angio-œdèmes histaminiques : ils sont souvent associés à de l'urticaire et sont en général dus à une libération d'histamine [4] ;(49% des angio-œdèmes).[5]
- Les angio-œdèmes bradykiniques (dont les angio-œdèmes héréditaires) : il n'y a pas présence d'urticaire et ils sont généralement dus à une libération de bradykinine [4] ;(41% des angio-œdèmes).[5]

### III. Epidémiologie :

L'incidence annuelle de l'angio-œdème dans la population générale est estimée à 0,05 % [6].

Concernant les angio-œdèmes histaminiques, il est difficile d'en juger la prévalence



exacte.

Il a été estimé que la prévalence vie-entière de tous les types d'urticaire est de 8,8% à 10,8% [7, 8].

L'urticaire chronique concerne environ 0,5% de la population générale [7, 8]. Parmi ces patients, 40% ont à la fois des manifestations d'urticaire superficielle et d'angio-oedème et seulement 10 à 20% des patients ont des angio-oedèmes récurrents sans urticaire superficielle associée. L'urticaire physique représenterait 20% des urticaires chroniques [7, 8].

Il existe une prédominance féminine à l'urticaire. L'âge moyen de survenue est entre 35 et 39 ans [7, 8].

Concernant les angio-oedèmes bradykiniques, il était classiquement rapporté une prévalence de 1 pour 50 000 personnes [9]. Une revue systématique de la littérature a récemment permis d'affiner cette prévalence ; elle a été estimée à 1 pour 67 000 personnes [10]. Plus de 90% sont des angio-oedèmes héréditaires et moins de 10% des angio-oedèmes acquis [11,12].

Il n'y a pas de prédominance d'ethnie ni de sexe.

L'âge moyen de début des symptômes dans les angio-oedèmes héréditaires est de 10 ans (variation de 4,4 à 18 ans) [13]. Les angio-oedèmes acquis débutent généralement entre 30 et 40 ans.

La prévalence annuelle, de survenue d'angio-oedèmes sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), a été estimée entre 0,4 à 1 pour 10 000 patients d'après une étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007), portant sur des adultes âgés de 18 à 74 ans, vivant en France métropolitaine [10, 14]. Cette prévalence est 5 fois plus importante dans la population afro-américaine [15, 16].

**L'angio-oedème sous IEC** : représente 17 à 30% des angio-oedèmes traités aux urgences et sa fréquence est en augmentation [17].

**Concernant l'angio-oedème idiopathique**, non histaminique et sans déficit en C1 inhibiteur, il y aurait une prévalence plus importante chez l'homme, avec un sexe ratio de 1,35 dans une série de cas italienne et de 1,5 dans une série de cas française [18]. L'âge de début des symptômes est compris entre 36 et 42 ans [18].

## **B. L'Angio-oedèmebradykinique :**

### **I. Définition :**

L'Angio-oedèmebradykinique est une maladie caractérisée par des oedèmes sous cutanés et/ou sous muqueux. Ils présentent un aspect blanc, mou et non prurigineux[1] ; (Photos n°1 et 2)[14]. Il n'y a pas présence d'urticaire lors des crises[5]. Ces oedèmes sont isolés et transitoires. Ils ont la particularité d'être récidivants et imprévisibles[2]. Ils durent deux à cinq jours et disparaissent sans laisser de séquelles.[1 ;5]

L'atteinte abdominale est fréquente et douloureuse, elle se présente comme un syndrome pseudo-occlusif et est parfois associée à une ascite (accumulation de liquide dans la cavité du péritonéale) et à une hypovolémie (hypotension et malaise).[5 ;19]

L'atteinte laryngée permet de faire le diagnostic de la maladie. Elle se traduit d'abord par une gêne ou une douleur au fond de la gorge, puis par une dysphonie et une dysphagie . Elle peut évoluer jusqu'à une dyspnée respiratoire . Dans ce cas, le pronostic vital est engagé car il y a un risque d'asphyxie.[19]

Ces oedèmes ne répondent pas à un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques.[1]

Ce type d'angio-oedème est provoqué par la présence d'un peptide vasodilatateur, la brady kinine, présent brutalement dans l'organisme en quantité importante.[2 ;5]



*Photos 1 et 2 : Angio-oedèmebradykinique de la main et de la face [20].*

### **II. Historique :**

**1882 :** première description clinique de l'angio-oedème par Von Quincke (médecin allemand).[4]

**1888 :** Sir William Osler (médecin canadien) publie les premiers cas de décès dus à des angio-oedèmes et constate le cas où plusieurs membres d'une même famille

présentent des angio-oedèmes : il invente donc le terme d' «oedème angioneurotique héréditaire ».[ 22]

**1917** :Crowder et Crowder montrent que l'angio-oedème héréditaire est transmis sur un mode autosomique dominant. [4]

**1963** : Donaldson et Evans montrent que l'angio-oedème héréditaire est lié à un déficit quantitatif ou qualitatif en C1-inhibiteur. [4 ;21]

**1972** : premier cas publié d'angio-oedème acquis dans le cas d'un syndrome lymphoprolifératif. [22]

**1986** : le gène codant pour le C1-inhibiteur est identifié sur le chromosome 11.[4]

**1986** : premier cas d'angio-oedème acquis par présence d'un anticorps anti-C1-inhibiteur. [21]

**1998** :Nussberger montre que la bradykinine est un médiateur clé dans le déclenchement des angio-oedèmes. [22]

**2000** : premier cas décrit d'angio-oedème héréditaire de type III. [4 ;22]

**2002** : Davis met au point un modèle animal sur des souris de l'angio-oedème héréditaire (« souris bleue »). [21]

**2006** : identification de deux mutations faux-sens sur le gène codant pour le facteur Hageman (ou Facteur XII) associé à l'angio-oedème héréditaire de type III.[22]

### **III. La bradykinine :**

#### **1)Définition :**

La bradykinine fait partie de la famille des kinines qui sont des peptides naturels. Elle est la molécule la plus connue de ce groupe. Les autres kinines sont la kallidine, la desArg<sup>9</sup>Bradykinine, la substance P. C'est un polypeptide endogène. Il s'agit plus exactement d'un nano-peptide car il est formé de neuf acides aminés : Arginine - Proline - Proline - Glycine - Phénylalanine - Serine - Proline -Phénylalanine - Arginine.[23]

La bradykinine a une demi-vie très courte dans le plasma : elle est inférieure à une minute (environ 30 secondes), d'où une action essentiellement locale (les kinines sont des médiateurs paracrines). Les kinines sont rapidement dégradées dans l'organisme par des enzymes.[24]

C'est un puissant vasodilatateur, qui provoque la contraction des muscles lisses, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une baisse de la tension. Elle est

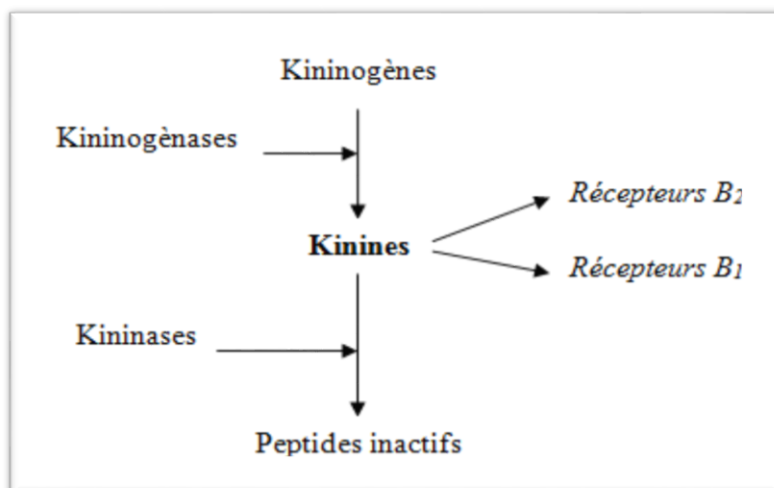
également impliquée dans le mécanisme de la douleur[23]. Elle agit par stimulation des récepteurs B1 et B2[25].

Un excès de bradykinine peut être responsable de réactions inflammatoires telles que l'œdème, l'allergie ou l'asthme[25].

## 2) La biosynthèse et la dégradation de la bradykinine :

La bradykinine est libérée dans le plasma à partir du kininogène (le kininogène de haut poids moléculaire et le kininogène de bas poids moléculaire) sous l'action d'enzymes appelées les kininogénases (le facteur Hageman, la kallibréine et la plasmine), suite à l'activation du système kallibréine-kinine [23].

Les enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine sont appelées les kininases, et regroupent quatre molécules principales: l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P, la carboxypeptidase N et M [26].



*Figure 1 : schéma simplifié du métabolisme des kinines [26].*

## 3) Les récepteurs de la bradykinine :

La bradykinine agit sur l'organisme grâce à deux récepteurs : le récepteur B1 et le récepteur B2. Ces deux récepteurs sont formés de sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Ils sont localisés à la surface des cellules. Ces deux récepteurs sont codés par des gènes situés sur le chromosome 14q32 [25].

Le récepteur B1 est physiologiquement absent ou présent en très faible quantité dans les cellules musculaires lisses vasculaires et dans les cellules endothéliales coronaires et carotidiennes. Il apparaît lors d'évènements tels que : états inflammatoires, situations de stress. Il existe plusieurs agonistes naturels de ce récepteur B1 dont la

bradykinine (également la kallidine, la *LysDesARG9Bradykinine* et la *DesARG9Bradykinine*)[26 ;27].

Le récepteur B2 est présent physiologiquement dans un grand nombre de tissus de l'organisme. Cependant, il peut être présent en plus grande quantité lors de certaines situations telles que : ischémie myocardique, prise de corticoïdes ou d'oestrogènes. Ce

récepteur est responsable de la majorité des effets biologiques de la bradykinine. Les principaux agonistes naturels sont la bradykinine et la kallidine[26 ;27].

La stimulation du récepteur B2 sur les cellules endothéliale par la bradykinine entraîne l'activation de plusieurs voies aboutissant à la production de facteurs vasodilatateurs : les prostaglandines, le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO), la guanosine monophosphate cyclase (GMPc), l'EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor)[23] :

La voie de la Phospholipase C, aboutissant à la formation d'inositol 1,4,5-triphosphate et de diacylglycérol, deux messagers intra-cellulaires responsables de l'augmentation du calcium intracellulaire et activent la NO-synthétase endothéliale [23 ;26].

La voie de la phospholipase A2, permettant la formation d'acide arachidonique. Celui-ci est ensuite métabolisé en eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) [23 ;27].

La voie de la NO-synthétase endothéliale qui induit la formation de NO. Le NO se diffuse jusqu'aux cellules cibles où il permet la sécrétion de GMPc [26].

La bradykinine permet également la synthèse d'un facteur endothélial : l'EDHF. Concernant le récepteur B1, il semblerait que les mécanismes mis en jeu soit les mêmes que ceux du récepteur B2 [23 ;25].

#### **4) Les effets biologiques de la bradykinine :**

La bradykinine est connue essentiellement pour son effet vasodépresseur sur le système cardiovasculaire [26]. Cette propriété de la bradykinine repose sur la production de substances vasodilatatrices : prostaglandines, NO, EDHF, qui vont relaxer les cellules musculaires lisses[27].

C'est le médiateur principal dans les angioedèmes bradykiniques puisqu'elle est responsable de la formation de l'oedème par augmentation de la perméabilité

capillaire[23]. En effet, la bradykinine se fixe sur ces récepteurs B2 vasculaires provoquant la rétraction des cellules endothéliales des veinules post-capillaires, aboutissant à la formation de pores qui permettent la fuite de liquide plasmatique. La perte de l'intégrité vasculaire permet le passage accru de liquide dans les tissus, provoquant ainsi l'oedème et donc la crise d'angio-œdème[25]. Elle est également responsable d'autres effets biologiques. Dans les poumons elle provoque une broncho-constriction et une augmentation de la sécrétion de mucus[27]. Au niveau du coeur elle augmente la fréquence et le débit cardiaque[26]. Dans les reins elle augmente le débit sanguin rénal[25]. Au niveau intestinal elle agit sur la motricité de l'appareil digestif [23].

#### IV. Classification :

Les Angio-oedèmesbradykiniques sont classés en deux groupes (Figure n°2):

- la forme héréditaire : survenant généralement dans l'enfance ou l'adolescence[1]. Dans ce groupe il existe trois types différents :
  - ❖ l'angio-oedème héréditaire de type I.
  - ❖ l'angio-oedème héréditaire de type II.
  - ❖ l'angio-oedème héréditaire de type III [4].
- la forme acquise : apparaissant en général chez les individus de plus de 50 ans[1]. Ce groupe est composé de deux types différents :
  - ❖ l'angio-oedème acquis de type I et II.
  - ❖ l'angio-oedème médicamenteux : se déclarant à la suite de la prise de certains médicaments[4].

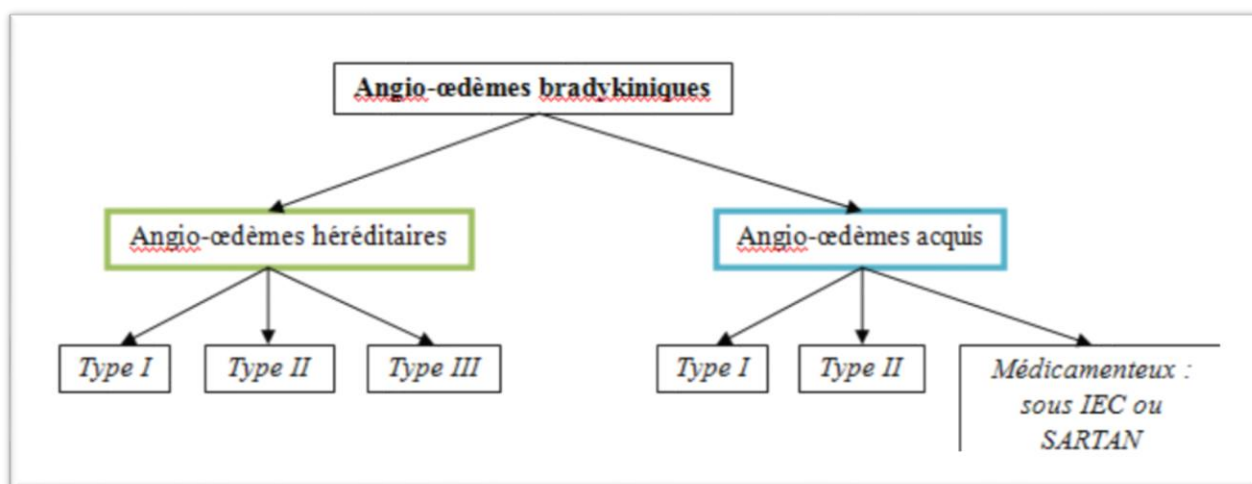


Figure 2 : Classification des angio-oedèmesbradykiniques [2].

## V. L'Angio-oedème héréditaire de type I et II :

### 1) Définition de l'angio-oedème héréditaire :

Il s'agit d'une maladie d'origine génétique d'où le terme héréditaire : elle est associée à une anomalie sur le gène du C1-inhibiteur qui entraîne un déficit en C1-inhibiteur[4].

Au départ, les chercheurs pensaient que le médiateur responsable de la formation de l'oedème était le C2 à activité *kinine-like*, mais aujourd'hui la plupart des chercheurs pensent que la bradykinine est le médiateur principal de l'oedème. Ces deux molécules augmentent la perméabilité vasculaire et favorisent ainsi la formation de l'oedème[5].

La pathologie touche aussi bien les filles que les garçons[4].

L'angio-oedème héréditaire de type I est plus fréquent, il représente environ 85 % des cas, alors que le type II représente environ 15 % des cas[4].

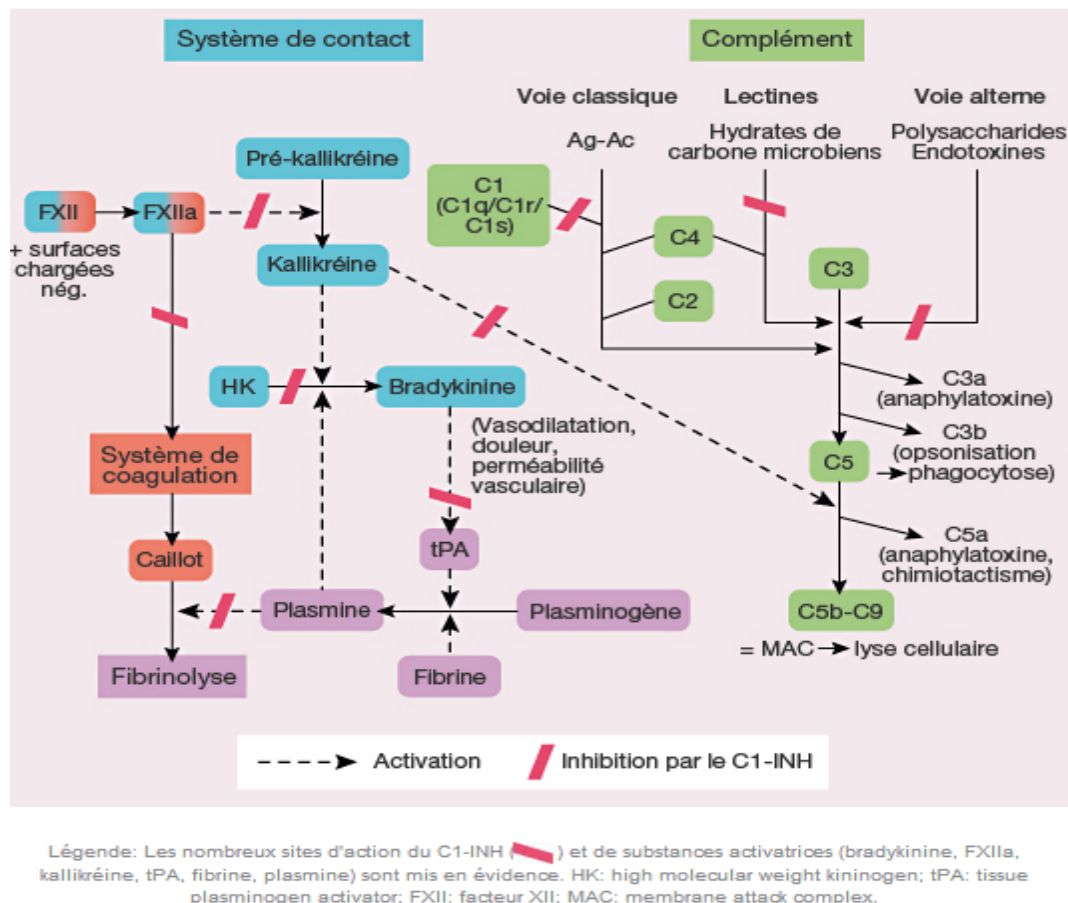
### 2) Le C1-inhibiteur :

#### a) Définition :

Le C1-inhibiteur ou inhibiteur de la fraction C1 du complément, est une protéine plasmatique appartenant à la famille des serpins. Les serpins ont pour fonction d'inhiber certaines enzymes appelées les sérines protéases (exemples : la kallicréine, la plasmine...)[28]. Il s'agit d'une glycoprotéine de 105 kDa, et est formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés. Il est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales[29]. Le C1-inhibiteur est une protéine clé dans l'organisme car il permet de contrôler plusieurs systèmes (Figure n°3):

- la voie classique du complément : inactivation des protéines C1s et C1r avec C1q. Le C1-inhibiteur est le seul inhibiteur connu à ce jour de la fraction C1 du complément[28 ;30].
- la voie des kinines (système kallicréine-kinine) : inactivation du facteur Hageman, de la kallicréine plasmatique et de la plasmine[28 ;30].
- les systèmes de coagulation (le système contact ou la voie intrinsèque) et fibrinolyse : inactivation du facteur Hageman et de la plasmine[28 ;30].

Il inhibe fortement le facteur Hageman ainsi que modérément la kallibréine et la plasmine : il contrôle à 90% le facteur Hageman, entre 50-80% la kallibréine et à 20% la plasmine[28].



*Figure 3 : schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes (complément, système contact, coagulation et fibrinolyse) [5].*

### **b) Rôle du C1-inhibiteur dans la régulation du métabolisme de la**

#### **bradykinine :**

Le C1-inhibiteur, ou inhibiteur de la C1 estérase, est un inhibiteur de protéases à sérines (C1s, facteur XII...), appartenant à la famille des serpinines. Le gène codant pour le C1 inhibiteur est SERPING1 situé sur le chromosome 11 (p11.2-q13) et comprenant 8 exons et 7 introns [31].

Le C1-inhibiteur contrôle à tous les niveaux la formation de la bradykinine. Il inactive l'action de la kallibréine, empêchant le clivage du kininogène de haut poids moléculaire en bradykinine et la transformation de la pré-kallibréine en kallibréine par



le facteur XII [66]. Il inhibe également partiellement la plasmine (figure 4) [32].

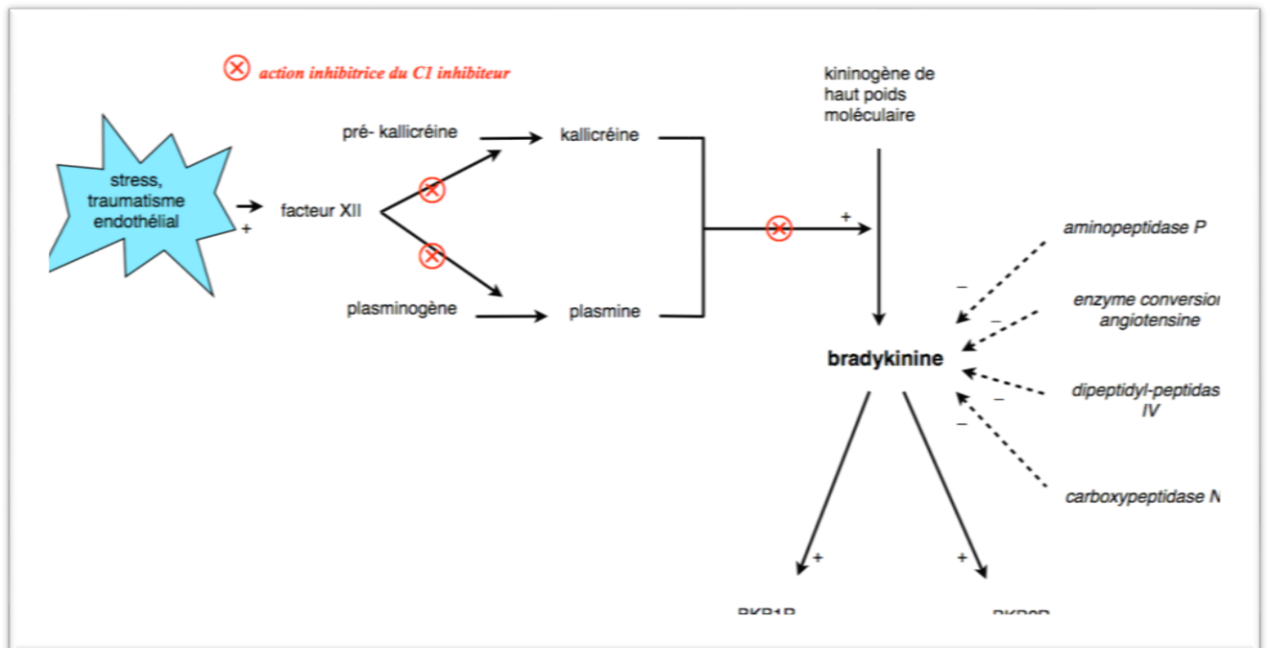
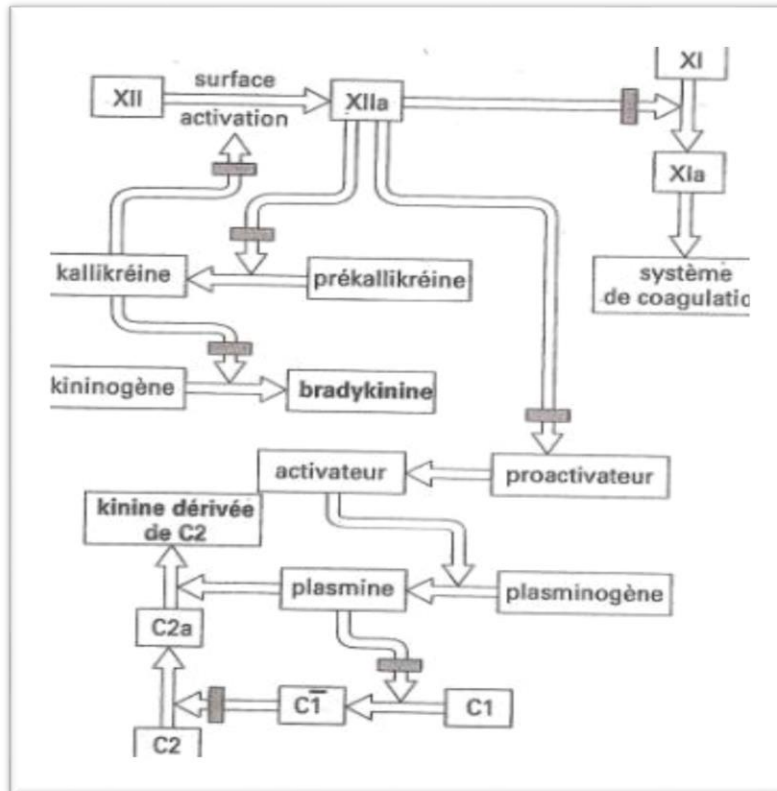


Figure 4 : action du C1-inhibiteur[32].

### 3) La physiopathologie :

La molécule initiatrice responsable de l'activation des différents systèmes mis en jeu dans la pathologie est le facteur Hageman (ou facteur XII, protéine clé dans le système contact de la coagulation)[5 ;24].

Un déficit en C1-inhibiteur entraîne une activation non contrôlée du système contact de la coagulation et de la voie classique du complément, aboutissant à la production excessive de substances vasodilatatrices responsables de l'apparition de l'œdème : la bradykinine (médiateur principal de l'œdème) et le C2 à activité *kinine-like*[33 ;35](Figure n°5).



*Figure 5 : pathogénèse de l'angio-oedème héréditaire [34]. (Les barres grises indiquent les points d'inhibition par le C1-inhibiteur).*

#### 4) Une origine génétique :

Il s'agit d'une maladie d'origine génétique, à transmission autosomique dominante où les formes hétérozygotes prédominent (deux cas d'homozygotie ont été rapportés dans le monde)[1 ;2].

Le gène du C1-inhibiteur s'appelle SERPING1. Il est situé sur le chromosome 11.

Plus de 200 mutations différentes de ce gène ont été identifiées[4].

Le type I est lié à une mutation sur le gène, qui empêche la production de la protéine C1-inhibiteur[4 ;5].

Le type II est, quant à lui, dû à une mutation du gène provoquant la production de C1-inhibiteur en une protéine non fonctionnelle[4 ;5].

Il existe 30% de mutations de novo ou néo-mutations. Il s'agit d'une mutation récente, présente chez le patient mais absente chez ses ascendants et pouvant être transmise à ses descendants[21 ;24].

#### 5) Les symptômes :

Au niveau clinique, les deux types sont identiques, la seule différence se trouve au niveau biologique[1].

La première crise apparaît le plus souvent avant la puberté (chez les 2/3 des malades)[3]. Si les premières crises apparaissent avant l'âge de cinq ans, c'est un facteur de pronostic défavorable sur l'évolution des crises à venir[4 ;19].

Les oedèmes touchent fréquemment la sphère ORL ainsi que la partie abdominale. En effet, on estime qu'un patient sur deux fera un oedème laryngé dans sa vie. Lors d'une crise, on a constaté que l'atteinte abdominale est le plus souvent présente[4 ;5].

L'atteinte abdominale se présente comme un syndrome pseudo-occlusif : douleurs intenses avec un EVA à 10[1] , dans la plupart des cas (69% des cas), vomissements, arrêt possible des matières fécales et des gaz. Ces épisodes pseudo-occlusifs durant entre 48 heures et 72 heures[22].

Par ailleurs, la crise abdominale est souvent le premier symptôme de la maladie, et peut se manifester plusieurs années avant la première crise d'oedème sous-cutané[4 ;5 ;22].

L'oedème laryngé peut être mortel dans 25% des cas si le patient ne bénéficie pas d'une prise en charge adaptée[29].

L'oedème s'installe en général en quelques heures et atteint son niveau maximal en environ huit heures. Cependant, il a été décrit des formes fulgurantes se développant en une heure[30].

On estime qu'environ 15% des patients sont asymptomatiques[20].

La maladie est influencée par le statut hormonal : les grossesses, les pilules, les menstruations peuvent déclencher une crise d'angio-oedème. C'est pourquoi souvent les symptômes s'aggravent pendant la puberté (chez 66% des patientes)[19.20].

On distingue deux types de crises : les crises légères à modérées et les crises sévères.

Une crise sera dite sévère si elle touche la sphère ORL, et/ou la face, et/ou s'il s'agit

d'une crise

avec un EVA

Le traitement

charge de ces

crises seront

.

Cependant, ils

lieu sur

quelle partie

exemple : les

pieds, les

génitales, la

n°6).



abdominale

supérieure à 5.

et la prise en

deux types de

différents[22]

peuvent avoir

n'importe

du corps, par

mains, les

parties

vessie (Figure

Figure 6 : schéma montrant la localisation des oedèmes [2].

### **6) Au niveau biologique :**

Pour le type I, on constate une baisse du taux de C1-inhibiteur et du facteur C4 du complément.

Dans le type II, il y a donc un taux normal en C1-inhibiteur car la production de la protéine est normale mais, l'activité fonctionnelle du C1-inhibiteur est faible. Le facteur C4 du complément est également diminué[1 ;2].

En cas de diagnostic d'un angio-oedème héréditaire de type I ou II, une enquête familiale sera réalisée. Un dosage du C1-inhibiteur (concentration et activité) devra être effectué chez les parents du malade et en fonction des résultats, la recherche sera élargie aux descendants et aux collatéraux (frères, soeurs, oncles, tantes, cousins, cousines)[4]. Chez les enfants, un dosage du C1-inhibiteur ne pourra être réalisé qu'après le sixième mois de vie (avant cet âge le taux en C1-inhibiteur n'est pas maximal)[29 ;30]. Les études génétiques prénatales ne sont pas recommandées[4].

### **7) Les facteurs déclenchants :**

Certains facteurs ou situations peuvent provoquer une crise d'angio-oedème :

- le stress, la fatigue
- les traumatismes (même les plus minimes)
- les soins dentaires
- les infections au niveau de la sphère ORL
- les modifications hormonales : les pilules contraceptives, les grossesses, les menstruations
- les interventions chirurgicales [1 ;2 ;5]

Il existe des médicaments contre-indiqués avec cette maladie car ces médicaments peuvent entraîner la survenue d'angio-oedème:

- Dextrans : activation du facteur XII[21],
- IEC : les IEC inhibent l'enzyme conversion et diminuent ainsi la dégradation de la bradykinine[21 ;30],
- SARTANS : les angio-oedèmes sous SARTANS semblent induit par l'augmentation du taux de bradykinine par stimulation du récepteur AT2 de l'angiotensine II en réponse à une augmentation du taux d'angiotensine due

au blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II par les SARTANS[21 ;30],

- Acétate de cyprotérone (Diane 35® et génériques, Androcur®) : activité anti-androgène diminuant la synthèse du C1-inhibiteur[5],
- Pilules oestro-progestatives : les oestrogènes diminuent la synthèse hépatique du C1-inhibiteur[5].

Il est donc indispensable que les malades connaissent ces facteurs pour pouvoir mettre en place un traitement prophylactique et ainsi prévenir le risque de crise sévère.

## **VI. L'Angio-oedème héréditaire de type III :**

### **1) Définition :**

Cet angio-oedème a été découvert récemment, il a été décrit pour la première fois en 2000[1].

Il est également appelé : angio-oedème dépendant des oestrogènes, angio-oedème avec activité normale du C1-inhibiteur[2 ;4 ;5].

Il atteint principalement les femmes, en effet les facteurs hormonaux sont responsables de l'apparition des crises d'angio-oedème car les crises surviennent le plus souvent lors de la prise d'une contraception oestro-progestative , d'un traitement hormonal substitutif pour la ménopause (oestrogénothérapie substitutive) ou lors d'une grossesse[4 ;5 ;6].

Un contexte familial est généralement trouvé. En effet, comme l'angio-oedème héréditaire de type I et II, cette maladie est héréditaire à transmission autosomique dominante[1 ;2].

Les symptômes sont identiques à ceux du type I et II. Les oedèmes se situent principalement au niveau de la face. Le diagnostic reste clinique[24].

### **2) Au niveau biologique :**

Ce type d'angio-oedème est parfois associé à un déficit en C1-inhibiteur : le taux du C1-inhibiteur est normal mais on observe une baisse possible et modérée de l'activité fonctionnelle de C1-inhibiteur. Il n'y a pas de diminution du taux du facteur C4 du complément[1 ;4 ;5].

Il est dû à une augmentation de l'activité des kininogénases responsables de la formation de la bradykinine (facteur Hageman, plasmine, kallicroïne)[2]. En 2006, il a été mis en évidence une mutation gain de fonction sur le gène F12 qui est associée au

facteur Hageman. Cette mutation est retrouvée chez environ 15 à 20% des patients. La recherche continue afin de trouver d'autres mutations sur le gène F12 ou sur les gènes associés à la plasmine ou l'akallicrine[29].

## **VII. L'Angio-oedème acquis :**

### **1) Définition :**

Cet angio-oedème apparaît tardivement, il touche essentiellement des personnes de plus de 50 ans et ne présentant aucun antécédent familial d'angio-œdème[1].

### **2) Les symptômes:**

Les symptômes sont identiques aux autres angio-oedèmes bradykiniques. Mais, on retrouve souvent une pathologie associée telle qu'une dysglobulinémie d'origine indéterminée, une hémopathie ou une maladie auto-immune. Cependant, cette pathologie associée peut être présente au moment de la crise d'angio-oedème mais elle peut également se déclarer des années après la première crise d'angio-œdème[30].

Cette catégorie d'angio-oedèmes est divisée en deux sous-groupes :

- L'angio-oedème acquis de type I est associé à un syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple...) ou à une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé). Il est plus rare que le type II[36].
- L'angio-oedème acquis de type II est souvent associé à une dysglobulinémie de signification indéterminée[36].

### **3) Au niveau biologique :**

Dans le type I, la pathologie associée induit la production de facteurs immuns qui consomment le C1-inhibiteur[36].

Pour le type II, on retrouve des auto-anticorps anti-C1-inhibiteur produits par des lymphocytes B anormaux. Ces auto-anticorps neutralisent l'activité du C1-inhibiteur[36].

On constate dans les deux cas un déficit en C1-inhibiteur : le taux et l'activité fonctionnelle de C1-inhibiteur sont diminués. Les taux plasmatiques du composant C4 et du composant C1q du complément sont aussi diminués[29].

On observe également la présence, dans certains cas, d'anticorps anti-C1-inhibiteur ou anti-C1q. la présence ou non de ces anticorps permet de préciser le diagnostic[30].

## VIII. L'Angio-oedème médicamenteux :

### 1) Définition :

L'Angio-oedème médicamenteux est aussi appelé Angio-oedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [1 ;4 ;5]. Cet angio-oedème est un effet secondaire qui apparaît après la prise de médicaments pour l'hypertension artérielle appartenant [2] (Tableau n°1):

- à la classe des IEC (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) [37].
- à la classe des SARTANS ou appelés aussi ARA II (les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) [37].

### 2) Les symptômes :

Les angio-oedèmes provoqués par les IEC ou les SARTANS se situent principalement au niveau ORL ou de la face.

Dans la moitié des cas, l'angio-oedème apparaît rapidement c'est-à-dire dans la première semaine de traitement, mais dans certains cas l'angio-oedème peut survenir après plusieurs mois voire plusieurs années de traitement. L'angio-oedème ne dépend pas de la dose en médicament [4 ;38 ;39].

Dénomination internationale	Nom commercial	Famille
<b>Enalapril</b>	Renitec®, Co-renitec®, Zanextra®, Lercapress®	<b>IEC</b>
<b>Trandolapril</b>	Odrik®	
<b>Lisinopril</b>	Prinivil®, Zestril®, Zestoretic®	
<b>Quinapril</b>	Acuitel® Acuilix®	
<b>Bénazépril</b>	Cibacène®, Cibadrex®, Briazide®	
<b>Périndopril</b>	Coversyl®, Preterax®, Bipreterax®, Coveram®	
<b>Fosinopril</b>	Fozitec®, Foziretic®	
<b>Ramipril</b>	Triatec®, Cotriatec®	
<b>Zofénopril</b>	Zofénil®, Zofenilduo®	
<b>Captopril</b>	Lopril®, Ecazide®	



<b>Losartan</b>	Cozaar®, Hyzaar®, Forzaar®	<b>SARTANS</b>
<b>Valsartan</b>	Tareg®, Cotareg®, Exforge®	
<b>Irbésartan</b>	Aprovel®, Coaprovel®	
<b>Candésartan</b>	Atacand®, Hytacand®, Kenzen®, Cokenzen®	
<b>Telmisartan</b>	Pritor®, Pritorplus®, Micardis®, Micardisplus®	
<b>Olmésartan</b>	Olmetec®, Coolmetec®	

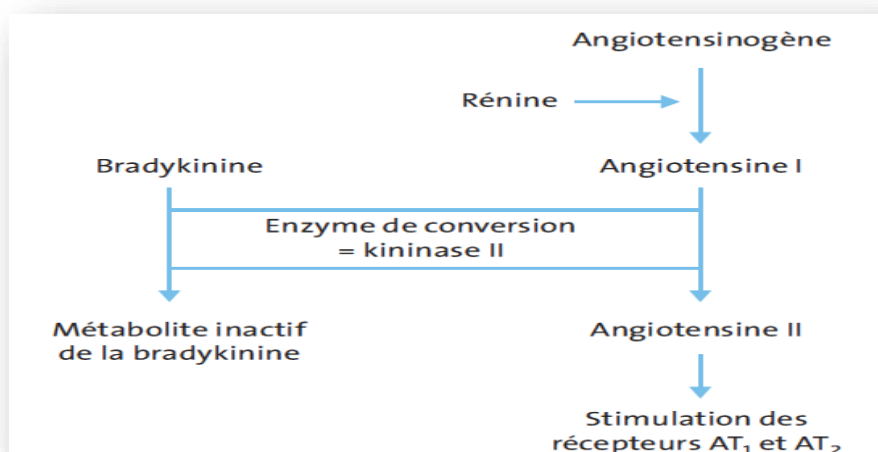
*Tableau 1: Liste des médicaments IEC et SATANS commercialisés en Algérie[41].*

### 3) Le système Rénine-Angiotensine:

L'Angiotensinogène est une glycoprotéine catabolisée par la rénine en Angiotensine I, elle-même transformée en Angiotensine II par l'enzyme de conversion (Figure n°7).

L'Angiotensine II possède deux types de récepteurs tissulaires : AT1 et AT2.

L'activation des récepteurs AT1 par l'angiotensine II est à l'origine de ses effets physiologiques : c'est un puissant vasoconstricteur, elle stimule la sécrétion d'aldostérone et de catécholamines (augmente la libération de noradrénaline) par les glandes surrénales, elle participe au remodelage vasculaire et cardiaque, elle permet la prolifération des cellules musculaires lisses et stimule la synthèse de collagène[40].



*Figure 7: schéma du système rénine-angiotensine [39].*

#### **4) Mode d'action des IEC(Figure n°8) :**

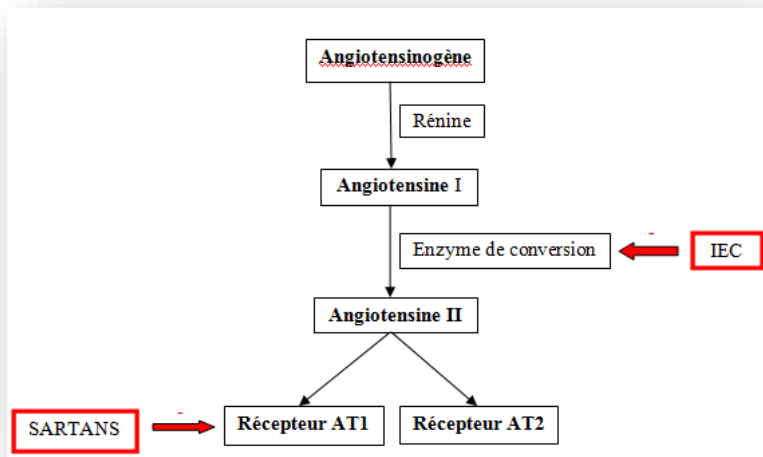
L'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée aussi kininase II car elle inhibe les kinines en particulier la bradykinine) est en grande partie responsable de la formation d'angiotensine II (peptide actif) à partir de l'angiotensine I et de la dégradation de la bradykinine (environ 75% de la bradykinine) en peptides inactifs[1].

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion. Ils suppriment donc l'action de l'angiotensine II et augmentent le taux de bradykinine[37]. Cette augmentation de la concentration de bradykinine est la conséquence d'effets secondaires tels que la toux et l'angio-œdème[1]. Cependant, de nouvelles études ont permis de mieux comprendre le mécanisme d'action. En effet, il ne s'agirait pas d'une augmentation du taux de bradykinine mais plutôt de l'accumulation d'un métabolite de la bradykinine : le *desARG9Bradykinine*. De plus, il a été constaté que les patients, ayant un angio-oedème sous IEC, possèdent un déficit en aminopeptidase P ou APP (enzyme clé du système des kinines). Cette enzyme permet de métaboliser le *desARG9Bradykinine*. L'inhibition de l'enzyme de conversion et la diminution de l'activité en aminopeptidase P favorisent donc l'accumulation de *desARG9Bradykinine* dans l'organisme[37].

#### **5) Mode d'action des SARTANS (Figure n°8) :**

Les SARTANS ont des effets très semblables à ceux des IEC mais n'entraînent pas l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Ils bloquent les récepteurs AT1 de l'angiotensine II, entraînant une augmentation du taux plasmatique d'angiotensine II[1].

Les angio-oedème sous SARTANS semblent induit par l'augmentation du taux de bradykinine par stimulation du récepteur AT2 de l'angiotensine II en réponse à une augmentation du taux angiotensine due au blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II par les SARTANS[37].



*Figure 8 : Mode d'action des IEC et des SARTANS[39].*

### 6) Epidémiologie :

Le premier cas d'angio-oedème sous IEC a été décrit en 1984 et en 1995 pour les SARTANS.

Il constitue environ 11% des angio-oedèmes[1 ;37].

La prise d'IEC expose à un risque d'angio-oedème chez environ 0,1% à 1% des patients traités. Le risque de faire un angio-oedème sous SARTANS est plus faible par rapport aux IEC[38].

### 7) Au niveau biologique:

Il n'y a pas de déficit en C1-inhibiteur, son taux et son activité fonctionnelle sont normaux. Il est nécessaire cependant de doser le C1-inhibiteur afin d'éliminer un angio-oedème acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la prise d'un IEC ou d'un SARTAN[2].

### IX.Diagnostique :

Les angioedèmes (AO) bradykiniques regroupent plusieurs pathologies. Comme nous avons dit précédemment ces pathologies sont rares. En effet , faire le diagnostic de ces maladies rares est donc très important d'autant plus qu'il existe un traitement spécifique efficace contre les crises.

Le diagnostique d'AO bradykinique devrait reposer sur le dosage de la bradykinine. Celui-ci est malheureusement impossible à faire actuellement en pratique courante. La

bradykinine a en effet une  $\frac{1}{2}$  vie très courte, de quelques minutes. Elle est rapidement dégradée par des kininases dont la principale est l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le diagnostic d'AO bradykinique repose donc sur la clinique et sur des dosages indirects dont l'exploration de C1Inh qui est la principale protéine de contrôle de la voie kallikréine-kinine . Des consensus internationaux sur les explorations biologiques ont été émis, mais aucun encore en France. Le centre national de référence des angioedèmes (CREAK) a décidé d'émettre des recommandations françaises pour le diagnostic biologique des AO bradykiniques.

### **1. Les examens de dépistage :**

Ce sont des examens incontournables et à faire en première intention. Ils sont basés sur l'exploration de C1Inh. En cas de forte suspicion d'AO bradykinique, la prescription biologique doit comporter les dosages fonctionnel et pondéral de C1Inh. Ces explorations nécessitent un tube de sérum et un tube de plasma (citrate ou EDTA) ; elles n'ont pas besoin d'être réalisées lors d'une crise. Il est important de respecter les recommandations pour les conditions de transport des prélèvements, un transport inapproprié pouvant compromettre les résultats de l'analyse ; pour cela il est conseillé de se référer au catalogue d'examen de chaque laboratoire, désormais accessibles en ligne. Il est donc recommandé de planifier les prélèvements en consultation sans précipitation. En cas de prise de Danazol, il faut arrêter celui-ci si possible 1 mois avant. En cas d'administration de concentré de C1Inhibiteur (Berinert®, Cinryze®, Ruconest®), il faut attendre 1 semaine avant la réalisation des analyses. [42].

- **Le dosage fonctionnel de C1Inh** est actuellement basé sur la capacité de C1Inh à inhiber l'activité de sa protéase cible C1s. Différents tests existent : chromogénique, ELISA.. L'étude internationale en double aveugle réalisée en 2008 impliquant 15 laboratoires spécialisés dans le diagnostic de l'AO, a comparé les différentes méthodes de dosage et retenu le test chromogénique[44]. Un déficit en C1Inh est évoqué lorsque l'activité fonctionnelle est inférieure à 50% des valeurs de référence (VR) (70% pour le test ELISA) ; lorsque l'activité fonctionnelle est entre 50-60% des VR, le résultat doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement, en concertation avec le biologiste et en association avec la clinique. P. Les résultats sont exprimés en Unités/ml. Les VR varient en fonction des tests utilisés, des laboratoires [43,44].

- **La concentration en C1Inh** est évaluée par des méthodes immunochimiques (néphélométrie, turbidimétrie) utilisant des anticorps spécifiques. Le résultat est exprimé en mg/l ou mg/dl. Les VR dépendent de la technique de dosage et varient d'un laboratoire à l'autre. Le taux est considéré comme abaissé s'il est inférieur à 50% des VR. [42].
- **La concentration en C4** est aussi mesurée par des méthodes immunochimiques. Le résultat est exprimé en mg/l ou mg/dl. Les VR dépendent de la technique de dosage et varient d'un laboratoire à l'autre. Un taux de C4 est considéré comme bas s'il est inférieur à 50% des VR. Le taux de C4 est presque toujours abaissé en cas de déficit en C1Inh (plus de 95% des cas) [43].

Afin d'éviter toute erreur, il est important de considérer ensemble les résultats de ces 3 explorations pour poser un diagnostic. En cas de diminution significative des taux, il est recommandé de recontrôler ces examens (2<sup>e</sup> prélèvement à distance du premier).

Il n'existe aucune corrélation entre les taux de C1Inh et de C4 et le phénotype clinique [43].

## **2. Les examens d'exploration :**

En cas de déficit pondéral et/ou fonctionnel avéré en C1Inh, des explorations complémentaires peuvent être nécessaires afin d'éliminer une forme acquise de déficit en C1Inh. La concentration en C1q est évaluée par néphélométrie ou par ELISA. Le taux de C1q est généralement normal en cas d'AOH ; une concentration inférieure à 70% de la VR est évocatrice d'un AO acquis (AOA) ; néanmoins, le taux de C1q est normal dans 20% des cas d'AOA, surtout en présence d'anticorps anti C1Inh [45].

La recherche d'un anticorps anti-C1inh doit être réalisée en cas de forte suspicion de déficit acquis en C1Inh, chez une personne généralement âgée de plus de 40 ans, avec une apparition récente des crises, sans histoire familiale. Cette analyse est réalisée uniquement par des laboratoires spécialisés et par ELISA manuel « maison », permettant d'identifier l'isotype de l'auto-anticorps (IgG, IgM, IgA). Aucune standardisation n'existe pour ces examens, aussi, il est souhaitable d'effectuer le suivi d'un patient dans le même laboratoire... Les anticorps anti-C1Inh sont retrouvés dans 48 à 70 % des AOA [46]. Ils sont souvent associés à la présence d'une

dysglobulinémie d'origine indéterminée de même isotype (70% des cas) [46].

### 3. Les analyses génétiques :

**Analyse du gène SERPING1** : L'AOH avec déficit en C1Inh est une maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Environ 13 % des individus d'une large cohorte espagnole de 444 patients ne présentaient aucun symptôme [47]. Il existe peu de cas rapportés d'homozygotie, essentiellement chez des familles consanguines. L'AOH est secondaire à des mutations sur le gène codant le C1Inh, appelé SERPING1 (NM\_000062.2, OMIM#606860), localisé dans la région centromérique du chromosome 11. La mutation causale est héritée d'un parent ou apparaît de novo chez le patient, ce qui signifie que l'absence de contexte familial ne doit pas exclure un déficit héréditaire en C1Inh. La recherche de mutation par séquençage doit couvrir l'exon 1 non codant, les 7 exons codants suivants ainsi que les bornes introniques. En cas de négativité, une recherche de grands réarrangements (délétion/duplication) est effectuée. Les mutations sont très variées (plus de 500 sont rapportées). Les exons 8, 6 et 5 sont les plus fréquemment mutés contrairement à la zone N-terminale. La recherche de mutation peut être infructueuse dans 10 % des cas. Les anomalies détectées sont des mutations faux-sens (34 %), des mutations décalant le cadre de lecture (31 %), des grands réarrangements (17 %), des défauts d'épissage (10 %), des mutations non-sens (7 %), et des mutations dans la zone régulatrice du gène (1 %) [48].

Les mutations donnent **2** types de phénotypes biologiques :

- **AOH de type I** : 80-85 % des mutations induisent l'absence de production de la protéine C1Inh. La concentration moyenne de C1Inh est entre 5-30% des VR alors que l'on attendrait un taux de 50% puisque les patients sont hétérozygotes pour la mutation. Cette discordance est encore mal comprise. Plusieurs hypothèses sont avancées: augmentation du catabolisme du C1Inh, régulation négative de la synthèse de l'allèle normal...[49]
- **AOH de type II**: 15-20 % des mutations sont responsables une protéine C1Inh non fonctionnelle. Le phénotype biologique est une baisse de plus de 50% de l'activité fonctionnelle et du taux de C4 mais une concentration normale voir augmentée de C1Inh. La grande

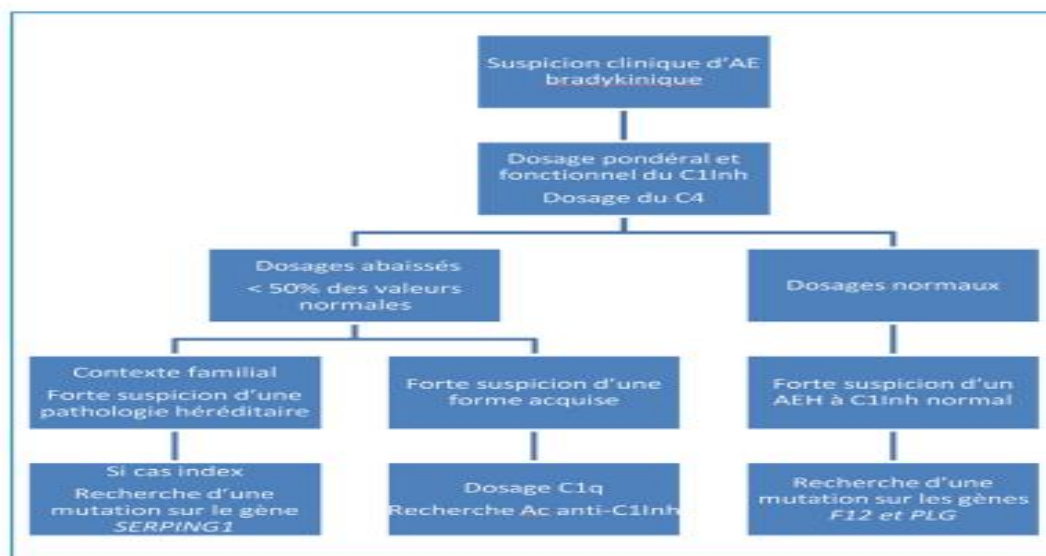
majorité des mutations du type II est une substitution qui touche le codon de l'acide aminé Arg466 (Arg444 selon la numérotation historique de la protéine sécrétée) au niveau de la boucle réactive centrale de la protéine (exon 8). Ces 2 types d'AOH donnent le même tableau clinique. Il n'y a pas de corrélation évidente entre le type de mutation et le phénotype clinique. La recherche d'une mutation doit se faire chez tout patient index d'une nouvelle famille, surtout en cas de phénotype atypique et de doute sur une forme acquise. L'information de la parentèle est obligatoire depuis quelques années (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013), et doit ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients symptomatiques et pré-symptomatiques en lien avec les services de Génétique Clinique.

- **Analyse du gène F12:** l'AO héréditaire à C1Inh normal est connu depuis 2000 [50]. En 2006, une mutation sur le gène F12 (NM\_000505.3, OMIM#610618 , chromosome 5q33-qter) est identifiée chez certaines familles [51]. Des mutations perte de fonction étaient jusque-là connues et associées à la maladie de Hageman (déficit en facteur XII) [52]. Depuis 2006, on détecte une mutation chez 15-20% des patients suspects d'avoir un AOH à C1Inh normal. Quatre anomalies différentes ont été rapportées sur l'exon 9 : la mutation faux-sens c.983C>A (p.Thr328Lys) est de loin la plus fréquente. Il s'agit d'une mutation ancestrale à l'origine d'un effet fondateur. Une autre mutation faux-sens sur le même nucléotide c.983C>G (p.Thr328Arg), une large délétion sur la zone frontière exon 9/intron 9 (c.971\_1018+24del72) et une duplication (c.894\_911dup18) ont également été décrites dans quelques familles. Le retentissement fonctionnel de ces mutations n'est pas encore élucidé. Une publication récente met en avant un mécanisme intéressant : les mutations créent un nouveau site de clivage pour la plasmine, activant ainsi rapidement le facteur de Hageman. Celui-ci échappe alors au contrôle négatif du C1Inh et active la voie kallikréine-kinine [53]. L'analyse du gène F12 doit être faite chez tout patient suspect d'un AOH à C1Inh normal, en particulier lorsqu'un contexte oestrogénique est identifié comme élément déclencheur des crises. L'absence de mutation n'exclut cependant pas le diagnostic [54].
- De nombreuses recherches génétiques ont lieu pour trouver d'autres gènes

candidats pour les AOH à C1Inh normal. Une équipe Allemande vient de découvrir une mutation dans le gène du plasminogène (PLG, NM\_000301.3) dans 13 des 45 familles testées [55]. Il s'agit à nouveau d'une mutation avec un effet fondateur (c.988A>G, p.Lys330Glu) dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. La forte récurrence de cette mutation dans les familles AOH, doit inciter à sa recherche systématique chez les patients suspects d'un AOH à C1inhn normal sans mutation sur le gène F12. Une équipe italienne a mis en évidence une mutation faux-sens dans le gène ANGPT1 qui code pour la protéine angiopoïétine-1. Cette mutation n'a cependant été retrouvée que dans une seule famille [56]. Cette protéine est une protéine clé dans le maintien de la perméabilité de la barrière endothéliale vasculaire.

#### 4. Interprétation des examens:

- L'interprétation des examens biologiques doit toujours être faite avec la clinique (figure 9, tableau 2) [42]. Les explorations du C1Inh doivent toujours comporter un dosage pondéral et un dosage fonctionnel ainsi qu'un dosage du C4. En cas de déficit en C1inh confirmé sur 2 prélèvements distincts, des examens approfondis doivent être réalisés si possible après avis du centre national de référence des AO (CREAK) (tableau 3). Le diagnostic définitif repose sur des éléments précis cliniques, biologiques et génétiques (tableau 4) [42].



**Figure 9: Démarche diagnostique biologique des angioedèmesbradykiniques (BkAE). AEH : AE héréditaire ; AEA : AE acquis[42].**



Critères cliniques	Critères biologiques
AE isolé, non prurigineux, non érythémateux, qui dure au moins 24h. Sans urticaire superficielle associée.	Concentration en C1Inh < 50 % des valeurs normales obtenues sur 2 prélèvements différents.
Douleur abdominale récurrente inexplicable s'améliorant spontanément en 24-72h.	Taux fonctionnel de C1Inh < 50 % (test chromogénique ou < 70 % (test ELISA) des valeurs de référence obtenus sur 2 prélèvements différents.
Œdème récurrent des voies aériennes supérieures.	Mutation sur le gène <i>SERPING1</i>
Contexte familial.	

**TABLEAU 2: Critères diagnostiques des AOH avec déficit en C1Inh. Il faut au moins 1 critère clinique et 2 critères biologiques. Quand le critère clinique est seulement le contexte familial, on parle de porteur asymptomatique (15 % des cas) [42]**

Critères cliniques	Critères biologiques
AE récurrents isolés sans urticaire superficielle, qui durent au moins 24h.	Taux normal pondéral et fonctionnel du C1Inh
AE survenant chez une femme pour la première fois vers l'âge de 20-30 ans.	Taux normal du C4
AE ne s'améliorant pas sous hautes doses d'anti-histaminiques.	Présence possible d'une mutation sur les gènes <i>F12</i> et <i>PLG</i>
Douleur abdominale récurrente inexplicable s'améliorant spontanément en 24-72h.	
Facteurs déclencheur : grossesse, pilule contraceptive, IEC.	
Contexte familial	

**TABLEAU 3: Critères diagnostiques des AOH à C1Inh normal[42].**

	Déficit en C1Inh			C1Inh normal	
	AEH type I	AEH type II	AEA	AEH (type III)	AE aux IEC
Concentration C1Inh	< 50 %	Normale	< 50 %	Normale	Normale
Fonction C1Inh	< 50 %	< 50 %	< 30 %	Normale	Normale
Concentration C1q	Normale	Normale	< 50 % (70 % des cas)	Normale	Normale
Concentration C4	< 50 %	< 50 %	< 50 %	Normale	Normale
Anticorps anti-C1Inh	Absent	Absent	Présent (70 % des cas)	Absent	Absent
Mutation	<i>SERP/NG1</i> (95 % des cas)	<i>SERPING1</i> (95 % des cas)	Absent	Gènes <i>F12</i> et <i>PLG</i>	Absent

**TABLEAU 4: Diagnostic biologique des AO bradykiniques. Pourcentage des valeurs de référence du laboratoire[42].**

#### Cas particuliers :

- **Enfants** : Comme la plus part des protéines du complément, C1Inh atteint le taux adulte entre 6 et 36 mois. Chez un enfant avec une histoire familiale d'AOH, un diagnostic précoce doit être fait car les crises peuvent survenir dès les premiers mois de la vie. Deux méthodes

peuvent être proposées : dosage de C1Inh dès les 6ème mois de vie, suivi par un contrôle à 1 an de vie, ou en cas de mutation connue du parent atteint, un diagnostic génétique pré\_symptomatique peut être proposé en lien avec une consultation de génétique clinique, sur prélèvement sanguin ou écouvillonnage buccal[57].

- **Femmes enceintes :** L'exploration du C1inh doit être interprété avec prudence chez les femmes enceintes car la grossesse induit des modifications de concentration et de fonction du C1Inh [44]. Ainsi, il est recommandé de contrôler les dosages à distance de l'accouchement (au moins 1 mois après) surtout si le taux de C4 est normal [43].

**Patients sous IEC :** entre 0.5-1% des patients sous IEC peuvent faire un AOB. Cet effet secondaire n'est pas induit par une baisse du contrôle de la voie kallikréine-kinine mais par une diminution du catabolisme de la bradykinine (figure 1). Les explorations de C1Inh sont donc normales. Il faut cependant vérifier cette normalité car il peut arriver qu'un AE héréditaire ou acquis par déficit en C1Inh soit révélé lors de la prise d'un IEC ou d'un ARA2 [58]

#### - Pathologies associées :

- **Lupus :** Il est à noter que les patients ayant un AOH avec déficit en C1Inh ont une fréquence augmentée de maladies auto-immunes (2-12%) dont le lupus [59]. Le lupus s'accompagne parfois d'une activation importante du complément avec baisse du C4 et de C1Inh. La baisse « acquise » du C1Inh dans le contexte d'un lupus peut parfois être associé à un tableau clinique d'AO qui régressera lors de la rémission du lupus [60]. Les auto-anticorps anti-C1-Inh ont également été décrits dans le lupus, en particulier chez des patients présentant des symptômes d'angio-œdème. Une étude récente a mis en évidence des auto-anticorps anti-C1-Inh chez 17% des patients atteints de SLE, les taux d'anti-C1-Inh étant corrélés avec la durée et l'activité du SLE [61].

**Hémopathies:** les AOA avec déficit en C1Inh sont fréquemment associés à une hémopathie (70%). Une dysglobulinémie monoclonale isolée est la plus fréquemment retrouvée (40%) surtout s'il y a des anticorps anti-C1Inh (70%). Un lymphome est

retrouvé dans 30% des cas (60% ont une recherche positive d'anticorps anti-C1Inh) [62]. La plupart du temps, les crises d'AO précèdent la découverte de l'hémopathie mais l'inverse peut se produire. C.Bekos et al ont fait une exploration systématique de C1Inh chez 131 patients ayant un lymphome : 10,7 % des patients avaient un déficit en C1Inh. Sur les 11 patients qui étaient concernés, 27% seulement étaient symptomatiques [63].

### **Pour aller plus loin :**

L'immunoblot anti-C1inh est un examen spécialisé qui permet d'évaluer l'état de la protéine dans la circulation (formes native, clivée) et sa capacité à se complexer à la protéase cible C1s. Dans l'AOH, il permet de distinguer les formes de type I et II, en fonction de l'expression de la protéine mutée non fonctionnelle (Figure 9). En cas de déficit fonctionnel partiel, l'immunoblot anti-C1Inh permet d'objectiver la présence dans la circulation de la forme clivée, non fonctionnelle, de la protéine ; ces situations dont l'interprétation est délicate, méritent une discussion clinico-biologique et un contrôle sur un deuxième prélèvement. La recherche de biomarqueur de la crise d'AOB est le sujet de nombreuses publications. Notre équipe vient de montrer entre autre que les D-Dimères avait une bonne valeur prédictive négative (VPN) de la crise d'AOB (abdominale entre autre) : un taux inférieur à 0.62 mg/l avait une VPN de 100% [64].

**Dans l'AOH avec déficit en C1Inh**, la sévérité de la maladie a été corrélée au clivage du kininogène de haut poids moléculaire (HK) [65].

**AO aux IEC :** Plusieurs études ont montré une diminution des activités Aminopeptidase P et Dipeptidyl peptidase IV chez les patients avec une histoire d'AO sous IEC [66]. Dans ce contexte, l'exploration des enzymes du catabolisme des kinines peut être intéressante ; cependant des études cliniques prospectives sont attendues [66].

### **5)Diagnostic différentiel:**

La problématique du diagnostic différentiel de l'AO bradykinique s'articule autour de trois questions : s'agit-il d'un angioedème ? Si oui, est-il bradykinique ? Si oui, est-il héréditaire ou acquis ? En effet, 95% des angioedèmes observés sont histaminiques non allergiques et correspondent à une urticaire profonde ,4% sont histaminiques allergiques, et moins de 1% sont bradykiniques. [69] [72].

### **5)1.Diagnostic différentiel des AO :**

Les AO :

- Ne prennent pas le godet et ne sont pas inflammatoires.
- Sont localisés et transitoires.
- Disparaissent spontanément en maximum 5 jours sans séquelles.
- Peuvent être sensibles, voire douloureux particulièrement dans les formes abdominales.
- Ne sont jamais fébriles sauf facteur infectieux déclenchant( Figure n°10)

Si ces éléments ne sont pas tous réunis, il ne s'agit pas d'un AO et il faut évoquer un diagnostic différentiel [70] [71].

Une fois le diagnostic positif d'angioœdème posé, il faut distinguer les causes bradykiniques des autres. Le diagnostic différentiel le plus redouté mais néanmoins rare est l'**AO histaminique allergique ou anaphylactique**, qui se manifeste par un œdème sous muqueux souvent douloureux, non prurigineux, extensif, survenant dans les minutes qui suivent l'exposition à un allergène. Il est généralement associé à d'autres signes d'anaphylaxie (malaise, hypotension, urticaire, prurit palmo-plantaire, érythème diffus, bronchospasme, diarrhée) (Tableau n°5) ; (Figure n°10). La chronologie permet d'identifier le facteur déclenchant et doit conduire à la réalisation de tests allergologiques pour confirmer l'allergie à la substance incriminée (médicament, aliment, venin d'hyménoptère, etc.) et rechercher d'éventuelles allergies croisées. La cause la plus fréquente, chez l'adulte comme chez l'enfant, est cependant l'AO histaminique non allergique pour lequel il n'y a jamais de risque vital [68] [70] [71].

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

*Tableau 5: Comparaison entre l' angioedèmebradykinique et histaminique*

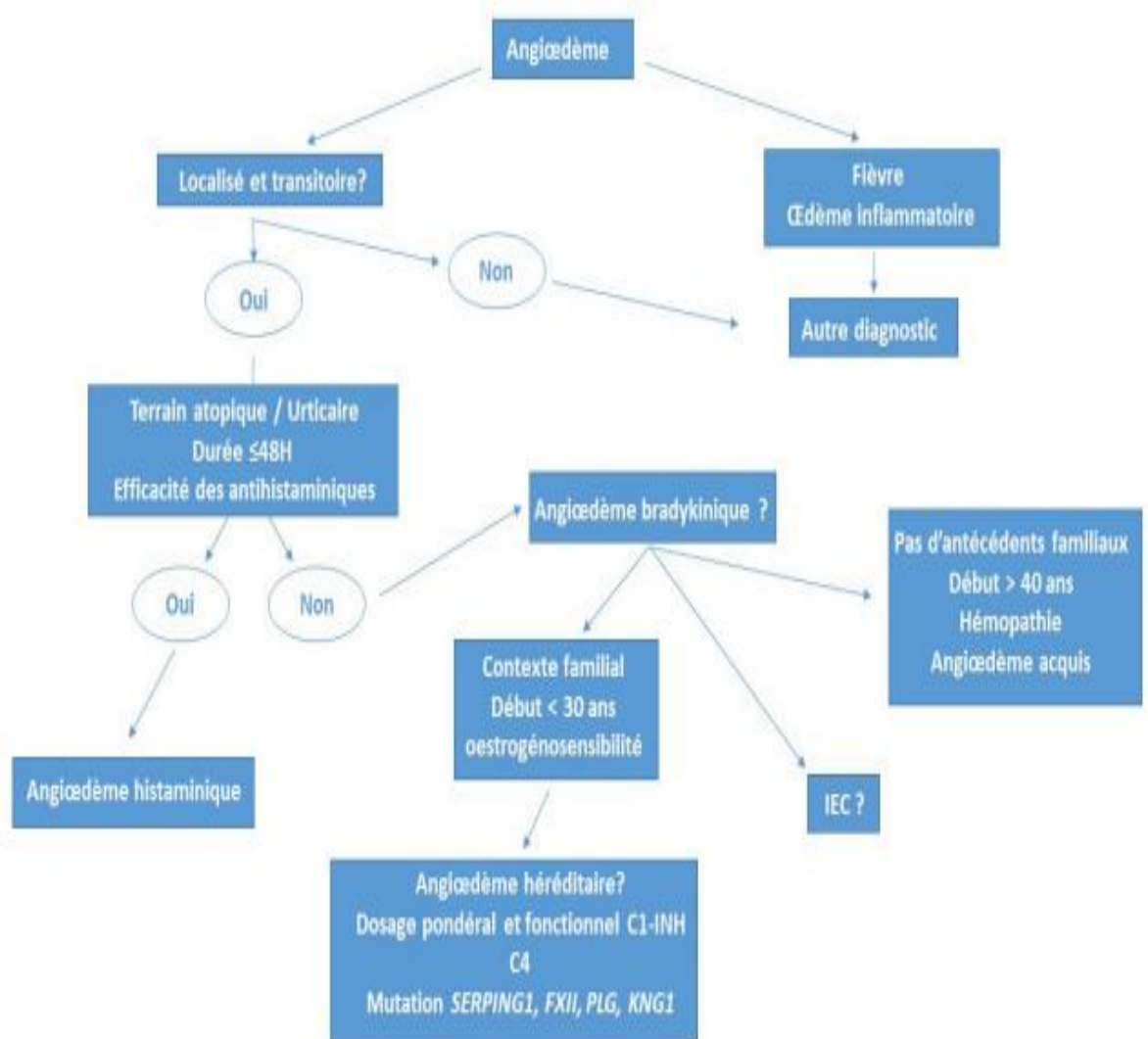
### **5)2.Diagnostic différentiel des AOBH:**

Parmi les AO de mécanisme bradykinique, on distingue plusieurs entités : les AOBH avec ou sans déficit en C1-inh et les AOBA avec ou sans déficit en C1-INH, médicamenteux ou non .

**Les angioedèmes acquis médicamenteux:** sont essentiellement dus aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et parfois aux sartans; ils peuvent survenir des années après le début du traitement, ne correspondent pas à un mécanisme immunoallergique. Le risque de survenue est augmenté en cas de traitement concomitant par gliptines, inhibiteurs de mTOR, racécadotril ou thrombolytiques. Dans ces situations d'AO médicamenteux le dosage de C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) est recommandé : normal, il permet alors d'écarter un AO héréditaire avec déficit en C1-inh sous-jacent ou encore un AO par déficit acquis en C1-inh sous-jacent [71] [72].

**Les angioœdèmes par déficit acquis en C1-INH:** se manifestent chez des sujets de plus de 40 ans, sans histoire familiale ; les manifestations cliniques ne permettent pas de les distinguer des AO héréditaires. La diminution du C1-inh fonctionnel est constante ; le C1q (une des sous fractions du C1) est abaissé dans 70 à 90% des cas. Des anticorps anti C1-inh sont présents dans 50% des cas. Ils peuvent être isolés ou associés à un syndrome lymphoprolifératif (lymphome de la zone marginale le plus souvent) ou à une gammopathie monoclonale.

**Figure10 : Démarche diagnostique devant un AO .[71].**



### **X.Traitement des AOB :**

L’AOB 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.

▶ **Traitement symptomatique** :.[72]. .[74]. .[75].

- de la dyspnée.....(Une oxygénothérapie)
- de l'hypovolémie.....(un serum pour surchargé le corps )
- de la douleur ..... (un antalgique )
- des vomissements.....(un anti émétique )
- garder le patient en position assise ou demi assise
- éviter l'intervention chirurgicale

▶ **Traitement spécifique** :.[73]. [74]. [75].

- formes modérées (membres, extrémités, scrotum).
  - **acide tranexamique (Exacyl®)**
    - agent antifibrinolytique.
    - 1 à 2 g IVL puis per os toutes les 4 à 6 heures pendant 48h.
    - contre-indications :allaitement, pathologies thrombo-emboliques.
- **en cas d'échec ou de forme grave d'emblée :**
  - **concentré de C1 Inhibiteur (Berinert®, Cynrize® et Ruconest®)**
    - efficace dans le ttt et la prévention des crises aiguës d'OAN.
    - 500 unités par flacon.
    - 20U/kg U IVL sur 10 à 15 mn (si poids > 20 Kg) soit en général 2 flacons (500 U si Poids < 20 Kg).
    - injection IVL dans la tubulure de la perfusion après reconstitution de la solution avec le solvant fourni (pas de flash).
    - efficacité en 30 mn après la fin de l'injection (stabilisation de l'oedème).
    - en cas d'aggravation après 30 mn refaire adrénaline (dans l'hypothèse d'une allergie) et une injection de 500 unités de Bérinert®.
    - absence de contre indication.

*ou :*

- **Icatibant (Firazyr®)** antagoniste spécifique des récepteurs de la bradykinine.

- 1 ampoule de 30 mg (3 ml), voie sous-cutanée lente à renouveler 6 heures après si insuffisant (max 3/24h).
- à utiliser en 1<sup>re</sup> intention en cas d'AE secondaire aux IEC.
- des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 mn à 4h respectivement.
- surveillance au moins 12h (risque effet rebond).
- CI chez la femme enceinte et l'enfant.

▶ **Traitement de fond** :.[73] .[74].[75].

- acide tranexamique (Exacyl®) en continu (1 à 3g/j).
- Danazol® : androgène qui stimule la synthèse hépatique du C1 Inh (virilisation, hépatotoxicité).

❖ **Orientation**:[ 76].

- ▶ Sortie en cas de disparition complète des symptômes chez un patient connuporteur d'un AOH.
- ▶ Hospitalisation en médecine pour prise en charge diagnostic (voire orientation vers centre spécialisé).
- ▶ Admission en réanimation en cas d'oedème laryngé ++ ou plus exceptionnellement de collapsus.
- ▶ Dans tous les cas : arrêt des IEC, des sartans, des oestrogènes qui sont contre indiqués quelque soit le mécanisme de l'AO.



## **III-Partie pratique**

## **Etude**

Il s'agit d'une étude cohorte retro-prospective réalisé au niveau de l'Unité Hospitalo-Universitaire (U.H.U). « Hassiba ben Bouali » laboratoire d'immunologie cellulaire de Blida durant la période allant du 12-2014 jusqu'au 06-2022.

## **Objectifs**

### **❖ Objectif principal**

Etude des paramètres immunologiques : C1inh, C4 servant au diagnostic de l'angioedèmebradykinique.

### **❖ Objectifs secondaires**

- Résoudre les difficultés rencontrées sur le plan diagnostique immunologique de cette maladie.

## **A-Matériels et Méthodes**

### **1-Matériels**

#### **1-1-Matériels humains**

- **La population étudiée**

Il s'agit d'une étude qui rassemble 113 personnes dont certaines d'entre elles sont de la même famille et d'autres sont de différentes familles .

- **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.  
Les 38 autres personnes sont venaient de différents endroits.

64 parmi les 113 membres recrutés ont bénéficié d'une exploration immunologique pour déceler l'angioedèmebradykinique.

#### ❖ **Critères d'inclusion**

- Membres présentant des oedèmes 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.
- Membres ayant un angioedèmebradykinique type III.
- Membres ayants un angioedème idiopathique.

#### ❖ **les critères d'exclusion:**

- Membres présentant des oedèmes cutanés non bradykiniques.
- Membres qui ne se porte pas volontaire.
- Membres ayant un angio-œdème histaminique.
- Membres répondant aux antihistaminiques et à la corticothérapie.

## **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
- Tube ACD

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 C1 inh antigénique, C3 et C4 antigénique
- Le CH 50

### **2-2-Les techniques analytiques**

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

##### **Principe [79]**

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.

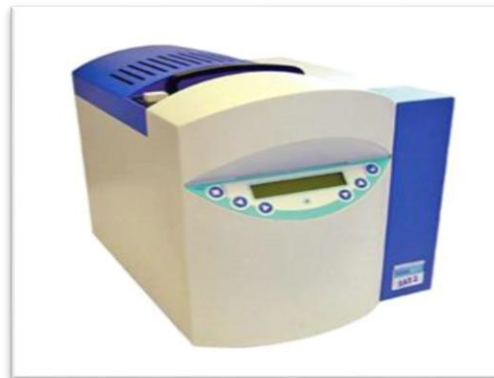
##### **➤ Technique sur gel d'agarose**

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 11: SAS-Iplus**



**Figure 12: SAS-2**

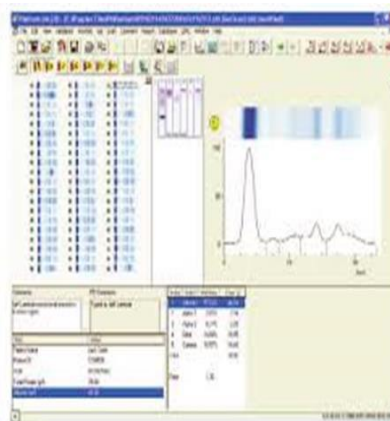
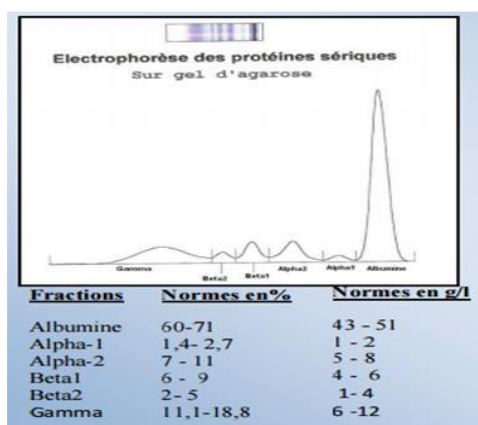
• **Résultats :**

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 13 : Aspect d'un protéinogramme normal** **Figure 14 : configuration des résultats**

• **Avantages :** un examen simple, peu onéreux, automatisé.

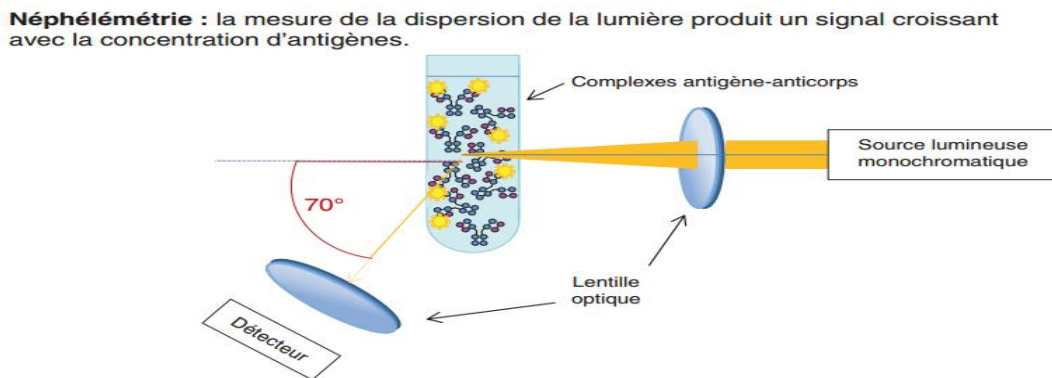
- **Inconvénients** : semi quantitative.

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

#### ➤ Principe [87] [79]

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 15 : 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) [87]

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 Simens.



**Figure 16 : BN prospec**



**Figure 17: SPA Plus**

**Tableau 6 : 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.

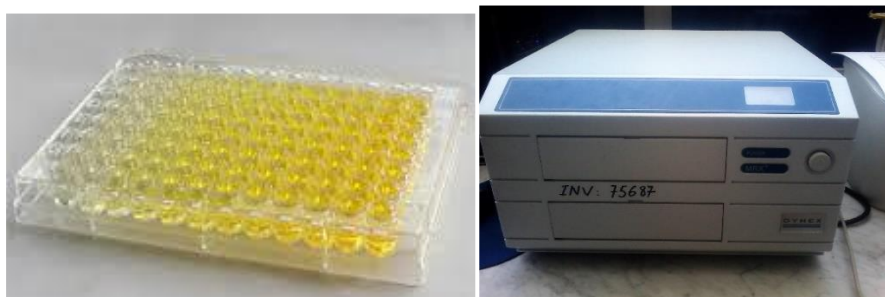
### **2-2-3-le CH 50 par Enzyme LinkedImmunoSorbentAssay (ELISA)**

- **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. [87]

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



**Figure 18: microplaque d'ELISA Figure 19 : le spectrophotomètre**

- **Avantages :**

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

- **Inconvénients :**

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

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

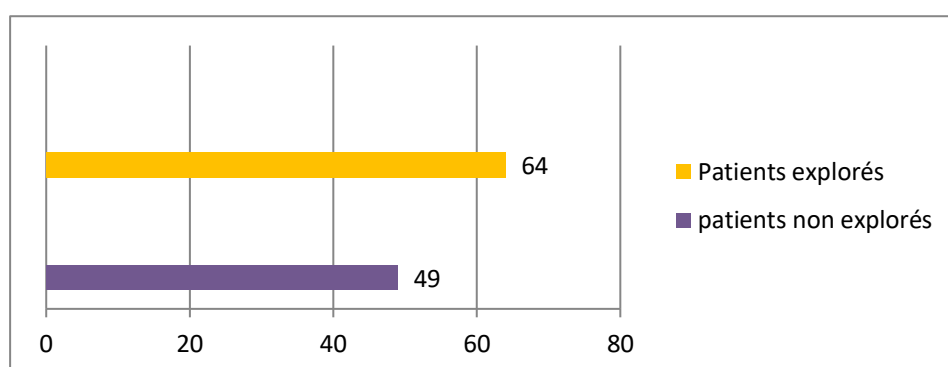


## B-Résultats:

Cette étude a été faite dans le cadre d'enquête sur l'angioedème bradykinique par déficit en C1inh recrutant 113 membres répartis en trois familles ; famille M : 44, famille B : 15 et famille H : 16 , et 38 personnes d'autres familles.

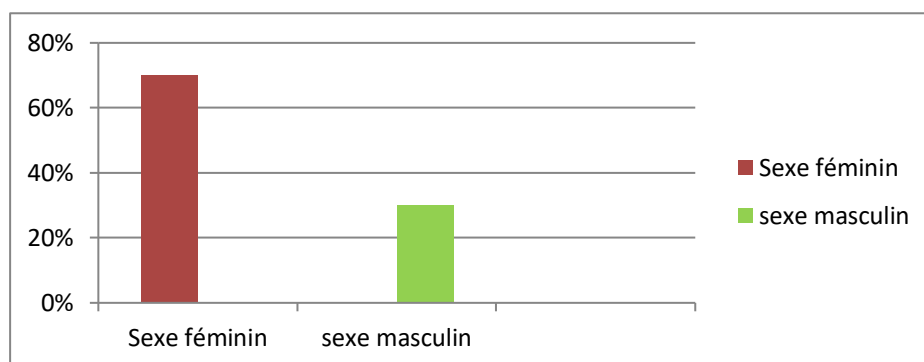
On a pu explorer que 64 membres de ces personnes pour poser le diagnostic de l'angioedème bradykinique :

Le reste des patients au nombre de 49 n'ont que les antécédents familiaux et le caractère symptomatique ou non.



**Figure 20 : Répartition des membres selon le bilan immunologique d'exploration**

Cette histogramme détermine le nombre des patients qui ont fait l'exploration immunologique.



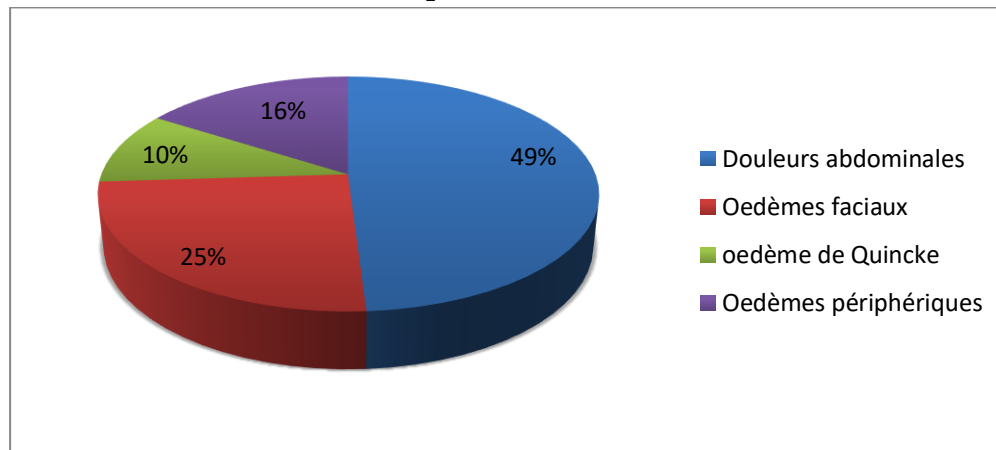
**Figure 21 : Répartition des membres explorés immunologiquement en fonction de sexe .**

Ce graphique montre que le nombre de femmes explorées est presque deux fois plus élevé que le nombre d'hommes explorés.

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

- Clinique
- Immunologique

**1-Les manifestations cliniques**



**Figure 22 : Pourcentage des manifestations cliniques**

**2-Paramètres immunologiques**

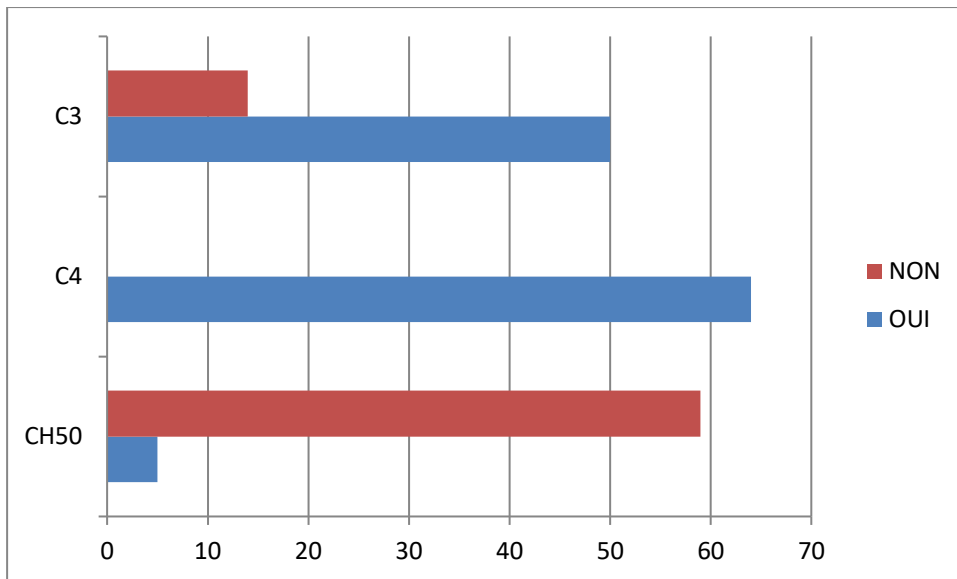
L'exploration immunologique de 64 patients est partagée en deux types de tests :

- 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.

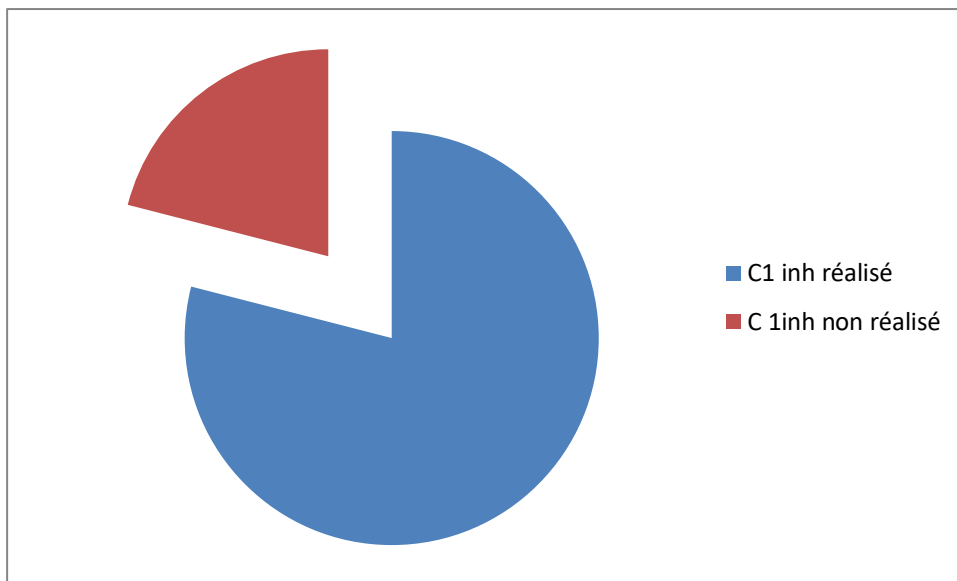
Ces tests ont été faits au début de l'enquête familiale, quelques prélèvements ont été conservés à -80C° pour une exploration ultérieure.

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



**Figure 23: Les tests d'orientation effectués**

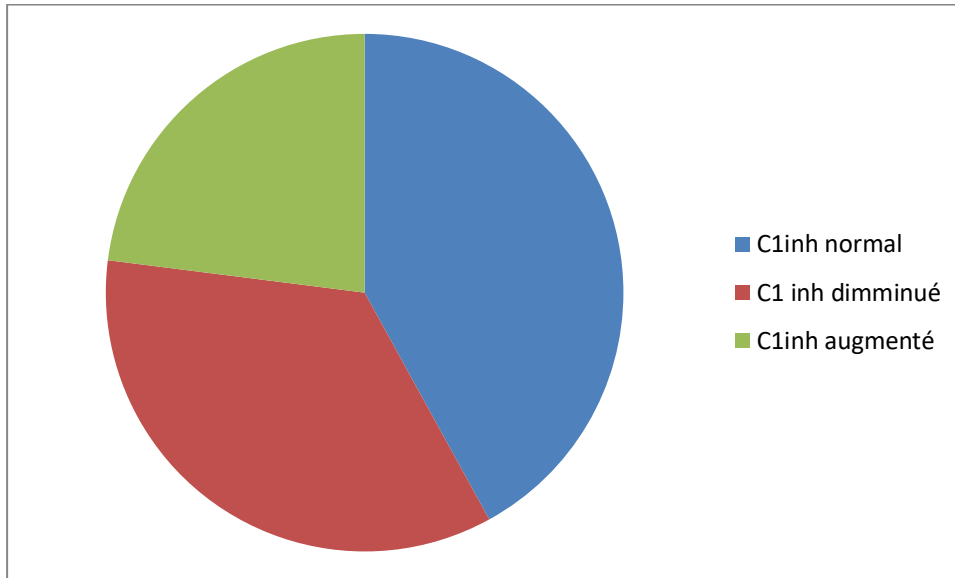
Les données de ce graphique montrent que le dosage le moins effectué est le CH50.



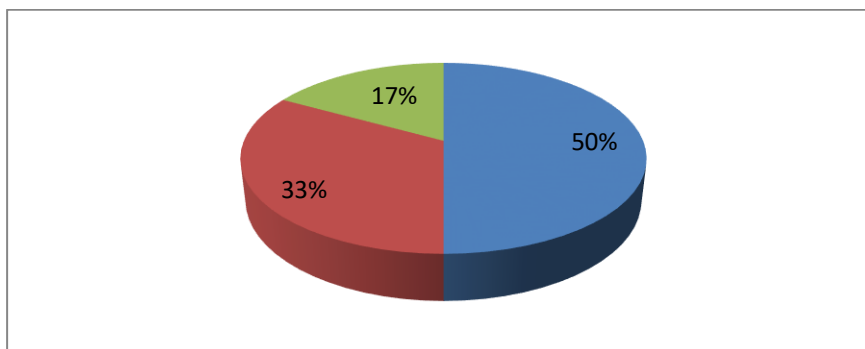
**Figure 24 : Pourcentage des membres bénéficiant d'un dosage de C1in**

Sur cette figure, on note que le pourcentage de patients qui bénéficient du dosage C1in est significatif.

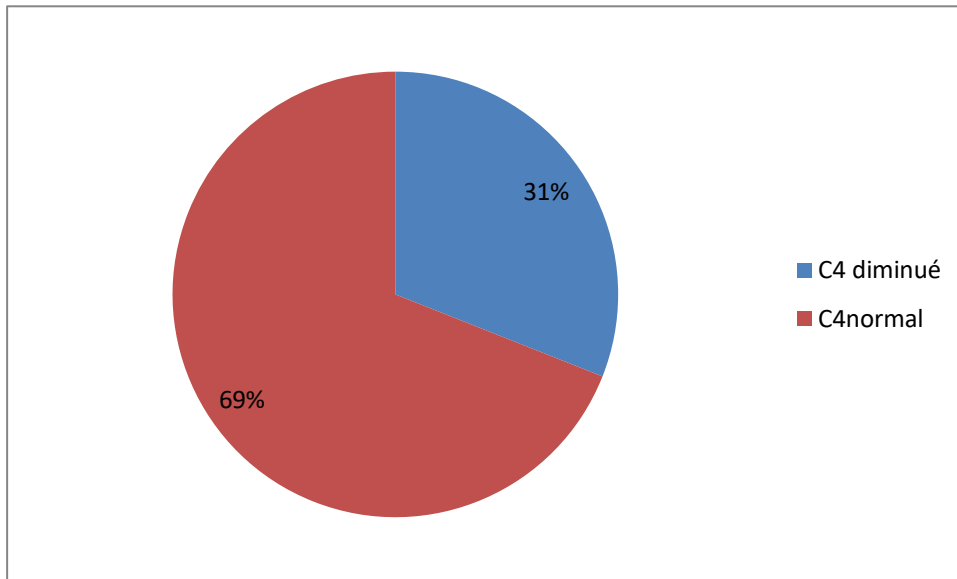
## 2-1-C1inh et C4



**Figure 25 : Pourcentage des valeurs de C1inh**



**Figure 26 : Taux de diminution de C1inh**

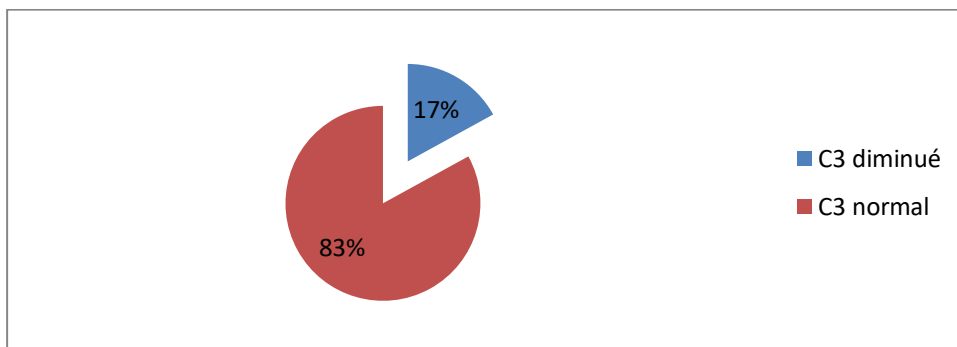


**Figure 27 : Pourcentage des valeurs de C4**

Dans notre série, 31% des patients présentent un C4 diminué.

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

### 2-2-Le C 3



**Figure 28 : Pourcentage des valeurs de C3**

Dans notre série, 17% des patients présentent un C3 diminué.

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

Le dosage de C3 a été effectué chez 50 membres (tableaux annexes). Chez la famille H ce paramètre n'a pas été effectué par manque de réactifs.

### 2-3-Le CH 50

**Tableau 7: Les valeurs du CH50 par technique hémolytique**

Patient	C1inh (g/l)	CH50 (%)
B M	?	81,43
B R	≤ 0,1	<b>65,38</b>
B F	?	<b>42,62</b>
M K	<< 0.029	<b>12,44</b>
BAS	<b>0,13</b>	87,7
BS	<b>0,074</b>	<b>65</b>
BKR	<b>0,082</b>	<b>66,6</b>

Dans notre série, Le pourcentage du CH50 chez 5 patients est faible, dont un est indétectable.

Valeurs normale est (80-120)%.

**Tableau 8 : les résultats du CH50 par la technique d'ELISA**

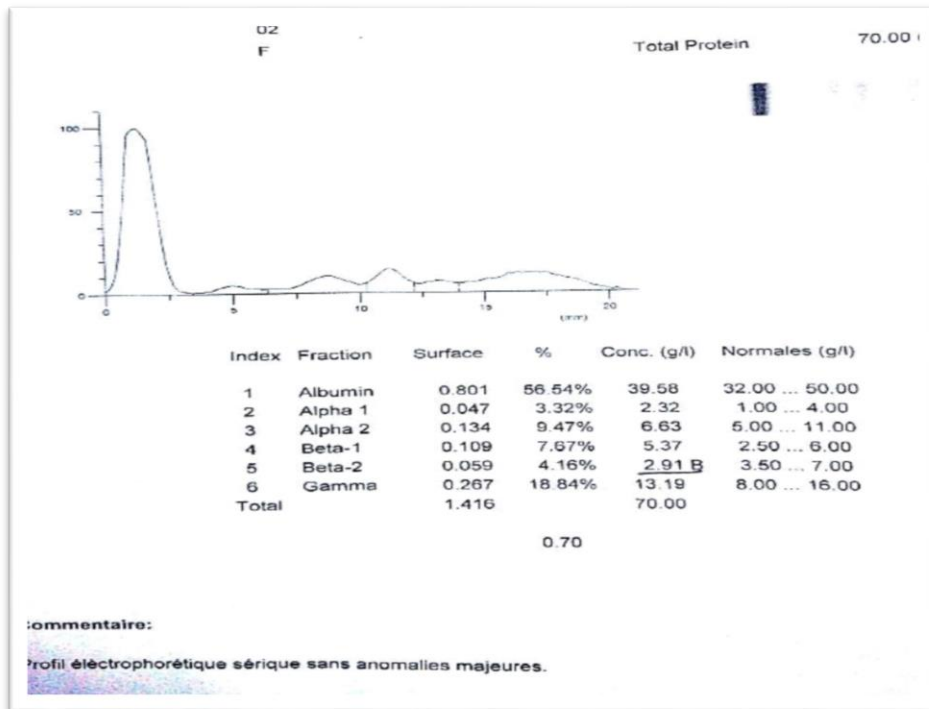
Patient	CH50 µeq/ml
MH	<b>39,82</b>
B S	<b>21,12</b>
M K	<b>33,82</b>
H A	<b>46,32</b>
H Z	<b>44,9</b>
H Za	<b>37,198</b>
H K	<b>42,92</b>
B A S	112,35

Dans notre série, les résultats du CH50 par la technique d'ELISA montre une diminution du CH50 chez 6 patients.

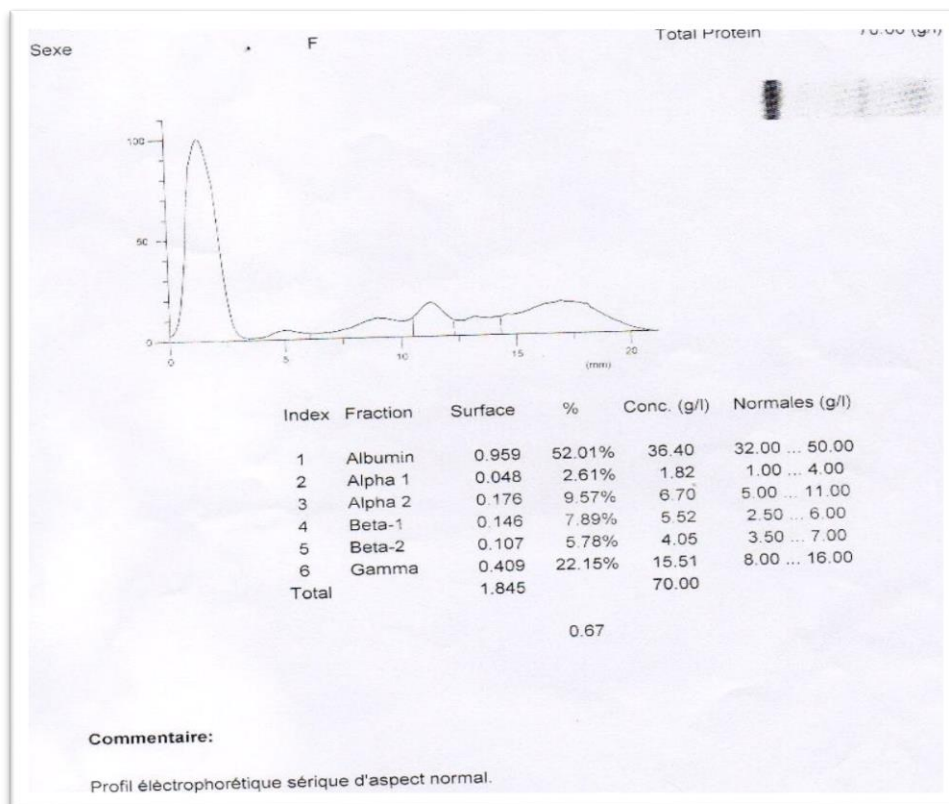
L'unité : µeq/ml

Valeur de contrôle normal (88-147) µeq/ml      contrôle bas : (9-49) µeq/ml

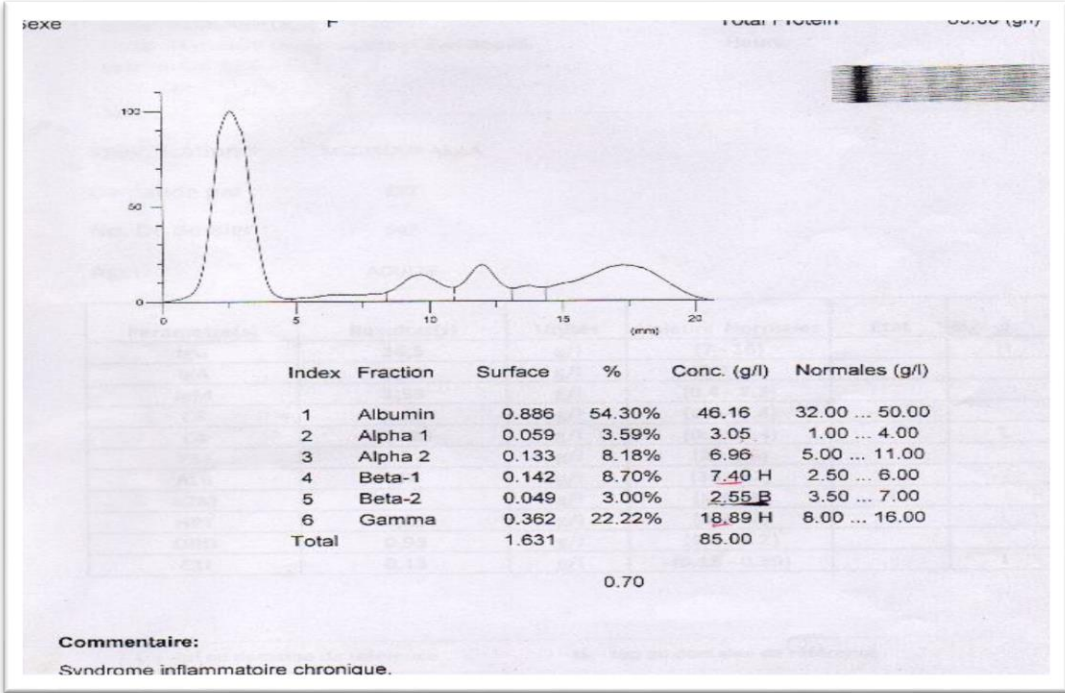
## 2-4-EPS



## EPS de BS

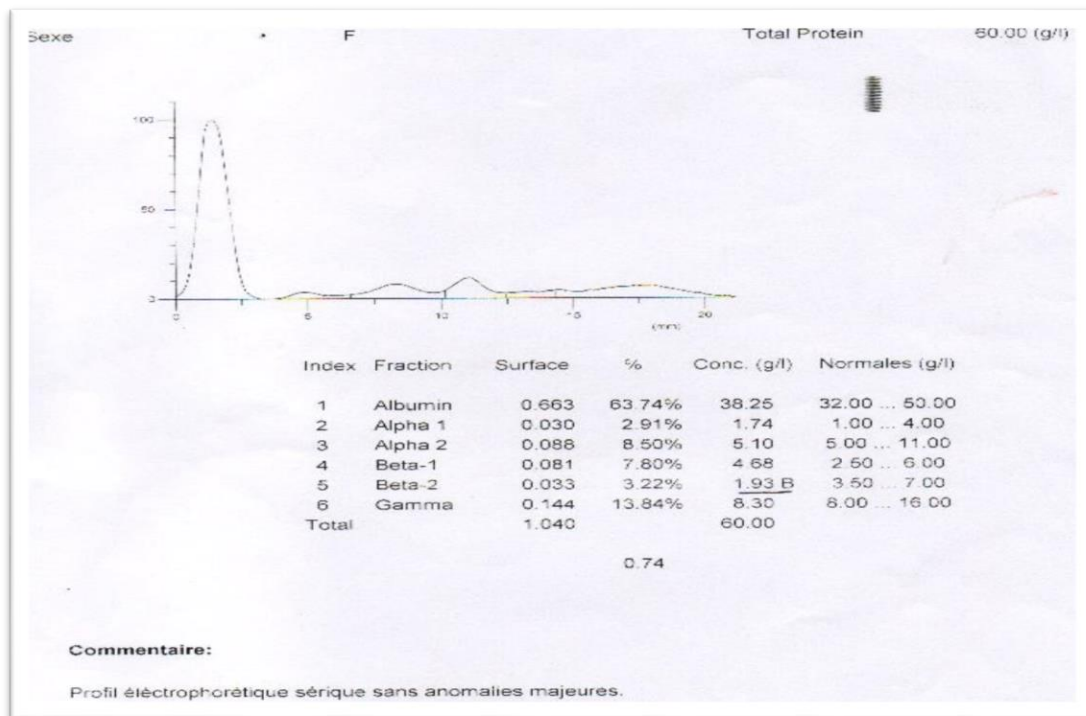


## EPS de H BZ





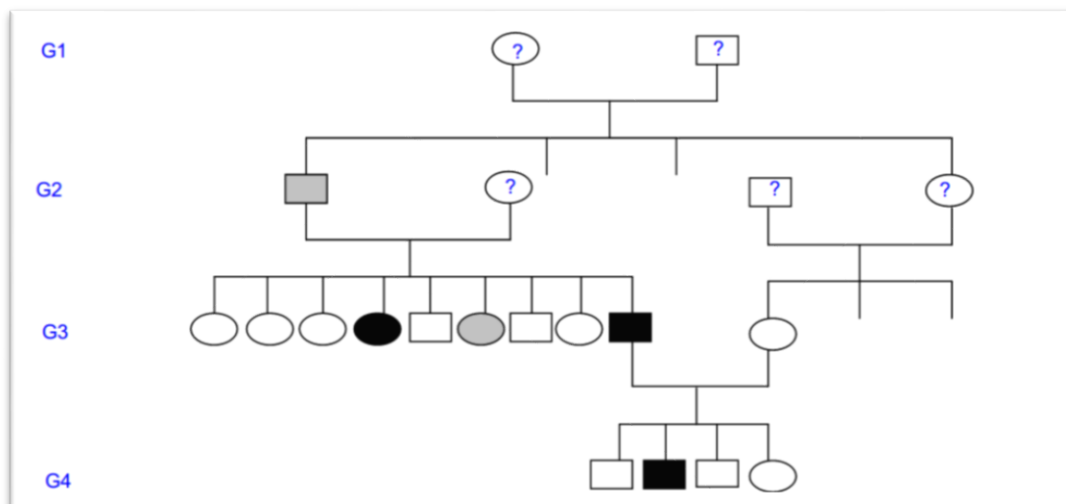
## EPS de MA



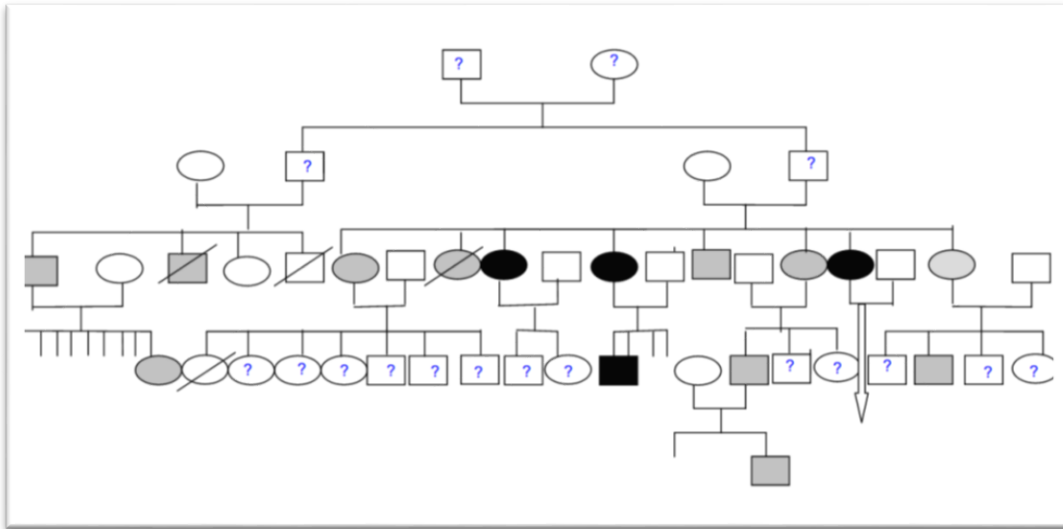
## EPS MK

*Figure 29 : Les profils de L'EPS réalisés*

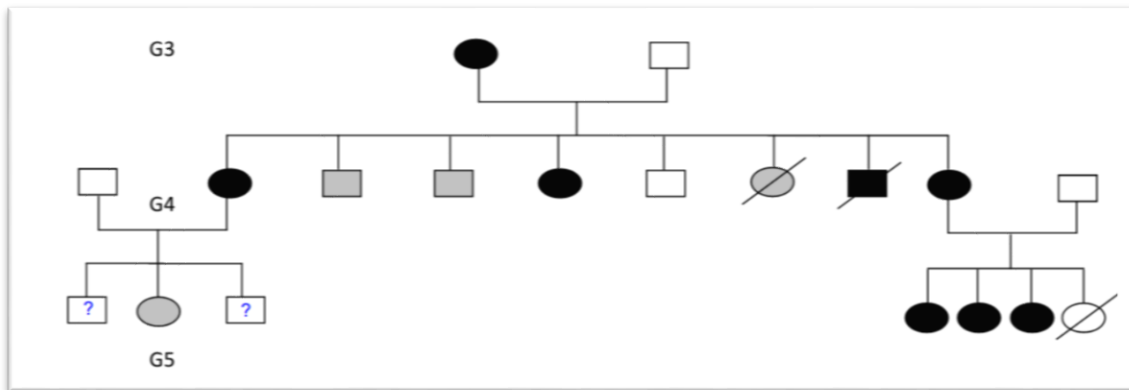
## 3-La génétique



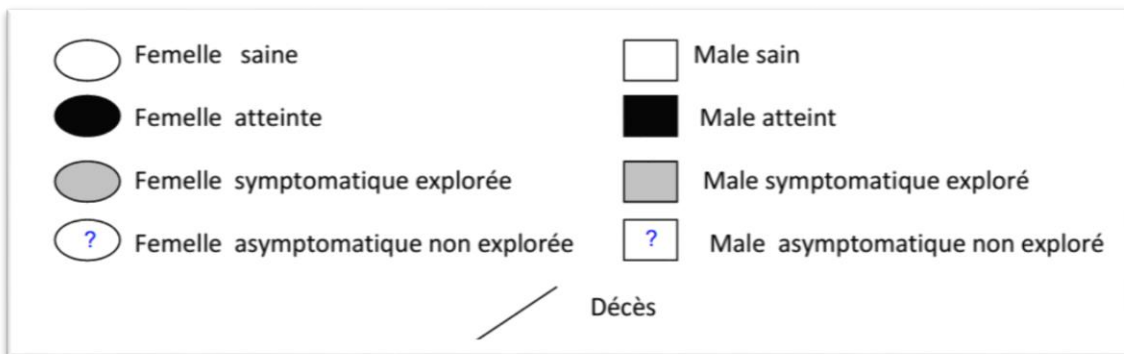
*L'arbre généalogique de la famille H*



*L'arbre généalogique de la famille M*



*L'arbre généalogique de la famille B*



*Figure 30 : Arbres généalogiques des 3 familles*

### 3. Discussion:

- ❖ Seulement 57% des patients ont été explorés. Cela peut être expliqué par la difficulté de diagnostic et de suivi de ce type de pathologie en raison de la chronicité et l'incurabilité de cette dernière, l'indisponibilité du traitement, la méconnaissance de la maladie par l'entourage familial et médical et l'ignorance de ses risques ainsi que l'inacceptabilité de la maladie par les patients. La répartition des malades explorés en fonction du sexe montre une prédominance féminine qui pourrait être expliquée par le fait que dans notre société les femmes se portent plus volontiers à l'exploration pour un éventuel diagnostic. Un autre obstacle rencontré, c'est l'onérosité relative de tests immunologiques explorant le système du complément et l'indisponibilité de réactifs. 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.
  
- ❖ Les manifestations cliniques de la maladie sont très variables, allant des manifestations digestives jusqu'aux oedèmes typiques de l'AOB ; localisés, non prurigineux et non érythémateux, ou alors des manifestations modérées jusqu'à l'oedème 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 oedèmes périphériques ou faciaux se prononcent beaucoup plus chez la famille M, les douleurs abdominales sont modérées, Ces oedèmes sont déclenchés par le stress. Une association à une allergie est détectée chez deux membres (MY et ZI voir tableau annexes ...).
  - En se basant sur les données collectées. Une symptomatologie digestive comportant des douleurs abdominales, alternance diarrhée – constipation et des oedèmes touchant l'abdomen prédomine chez la famille B avec des oedèmes 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 [81] et ceux rapportés par **Agostini** [77]

Malgré le manque des données, on a pu démontrer la gravité de l'atteinte laryngée « oedème de Quinke » 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 oedème de Quinke secondaire à une extraction dentaire.

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

La même complication a occasionné le décès de 10 % de malades ayant des oedèmes laryngés dans les études [82] de **Dr Djenouhat** et **Dr Chellah** [80] .

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 oestrogènes 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** [85].

Les oedèmes de MK se sont estompés après la ménopause (la baisse des oestrogènes qui sont responsables d'exacerbation des effets de la bradykinine en activant le FXII) Nos résultats corroborent avec les données de la littérature.[78].

❖ 79% 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 soeur (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.

**d-** Parmi les 38 autres personnes on a 3 membres qui sont atteints de déficit en C1inh :

-Un avec  $C1inh \leq 50\%$ ; et C4 effondré .

-2 membres avec un  $C1inh \leq 30\%$  et C4 normal.

Alors 16 membres sont atteints ce qui équivaut à presque 33 % 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.[82]

7 patients ayant une valeur de C1inh inférieure à 50% de la valeur normale, 6 inférieure à 30% et 2 inférieure à 20%.Approximativement les mêmes résultats rapportés par **Hartmann** dans son étude sur 29 familles comportant 58 patients[86]et aussi par l'étude de **Farkas** en l'an 2000 faite sur 26 enfants. [84]

Un taux diminué de C4 en dehors des autres étiologies diminuant sa concentration ( maladiesautoimmunes, 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 [82].ils ont presque tous une valeur de C4 diminué ce qui a été rapporté par les études de **Hartmann**[43], **Dr Chellal**[80] et **Drouet**. [83]

- ❖ Presque tous nos patients ont un taux normal de C3, nos résultats corroborent avec ceux rapporté par **Dr Chellah**[80] bien que d'autres études montrent pourtant une légère hyperconcentration comme celles de **Drouet** [83]et **Nancey**. [88]

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

-MK :  $C3 < 0.041$  avec  $C1inh \ll 0.029$

-BR :  $C3=0.723$  avec  $C1inh \leq 0.1$  (décédé)

Devant ce taux diminué de C3 une suspicion d'une maladie auto-immune sousadjacente 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<sup>ème</sup> qui est un seuil positif et qui doit être recontrôlé. (le seuil positif est à partir de 1/60<sup>ème</sup>)

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.

- ❖ 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**. [86]

#### • **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 6ème 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. [82]

- ❖ L'électrophorèse des protéines sériques n'est pas recommandée dans la démarche internationale pour diagnostiquer l'angioedèmebradykinique 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 comprise la zone  $\beta 2$ .

- ❖ 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**. [80]

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**. [90]

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- Etudes de 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 coté de père ), issu d'une famille constituée du: père âgé de 80 ans, 5 soeurs 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

##### \* *Antécédents 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 oedème des membres apparaît surtout au niveau des membres supérieurs suit aux travaux exercés; au rythme de 2 fois par mois, cet oedème est indolore, rouge avec démangeaisons spontanément résolutifs après 24 heures.

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

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

-OEdème 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.

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

▪ **Antécédents familiaux**

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

-L'épouse de Mr H I 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 soeur H de Mr H I a présenté une symptomatologie typique de l'AOB avec un antécédent d'appendicectomie.

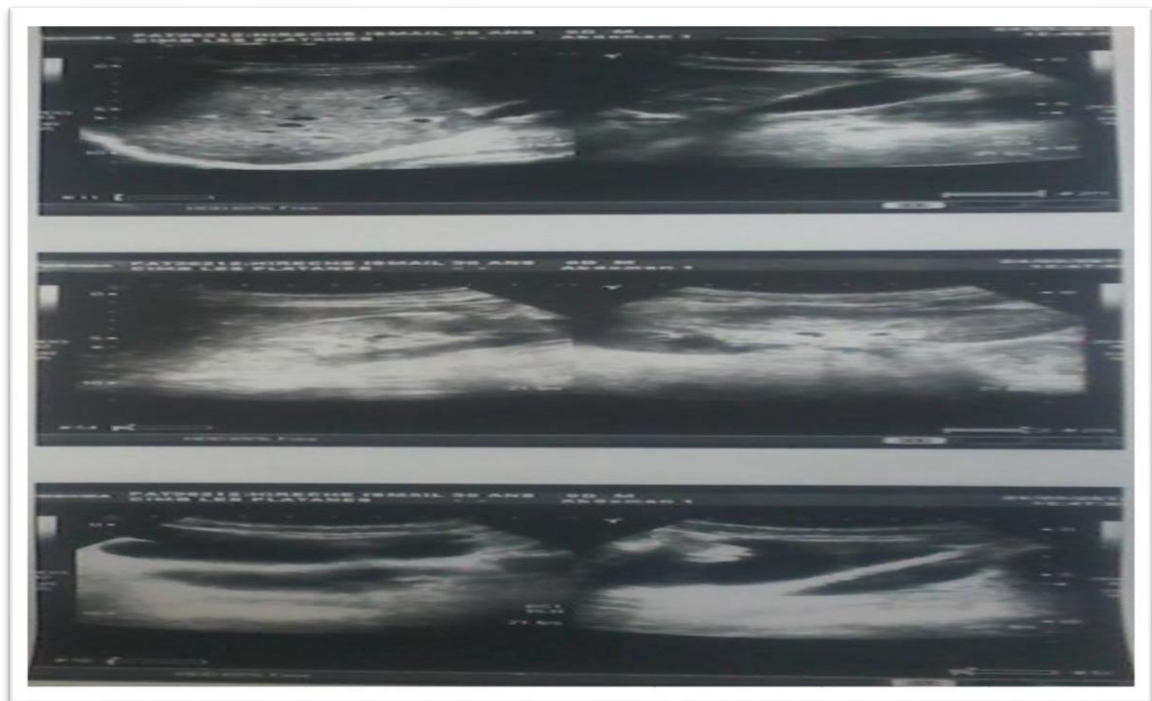
-L'enfant A l'ainé de Mr H I âgé de 10 ans a présenté des oedèmes très importants suite à une fracture, épistaxis avec des hémorragies abondantes à la circoncision.

➤ Les signes cliniques de Mr H I 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 31 : 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 (Fibroskopie oesophage-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 , $\text{Ca}^{++}$ : 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 :

**OE**dèmeangioneurotique et **FMF (Fièvre Méditerranéenne Familiale)**, le malade était adressé à la consultation du 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 H I 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 9 : Les résultats de l'exploration immunologique de H**

Paramètre	Résultats g/l	VN (g / l)
<b>C1inh</b>	<b>≤0.059</b>	0.21-0.39
<b>C4</b>	<b>0.0158</b>	0.1-0.4

Paramètre	Résultats( g / l	VN (g/l )
<b>C1 inh</b>	<b>0.09</b>	0.22 - 0.38
<b>C4</b>	<b>0.031</b>	0.29 - 0.692
<b>C3</b>	0.975	0.811 – 1.97

## Discussion du 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'oedèmes touchant les extrémités, des récives 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'oedèmes des membres inférieurs et supérieurs ainsi que des douleurs abdominales cycliques émettées d'oedème 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. [89]

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'A0B n'avait lieu qu'après une exploration des fractions du complément à notre niveau mettant en évidence un dosage antigénique de **C1 inh  $\leq$  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'A0B 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 soeurs.

#### ***Histoire de la maladie***

##### ***Antécédents personnels***

-Depuis l'enfance la patiente a souffert de douleurs abdominales et rash cutané non allergique post traumatique, des oedèmes faciaux et des oedèmes 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 oedème facial et a consulté chez un allergologue. Ce dernier vue l'histoire de sa maladie a suspecté d'emblée unangioedème 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 oedème 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  $\beta_2$  ,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 oedémateux caractérisés par leur aspect différent d'oedème allergique.

-des oedèmes faciaux à raison d'une crise par mois (dure 4 à 5 jours, voir figure 47).

-des oedèmes touchant les membres supérieurs.

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

-des oedèmes 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 :

-OEdèmes importants des membres, oedème facial, oedème de Quincke surtout à une extraction dentaire.

-Les oedèmes sont clairement diminués après la ménopause.

### **3 soeurs** avec symptomatologie positive

➤ **BF** : Douleurs abdominales fréquentes.

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

➤ **BA** : Douleurs abdominales, oedèmes 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 suite à un traumatisme crânien et complication de son état par un oedème 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 :

- oedèmes faciaux.
- oedèmes non érythémateux des membres inférieurs et supérieurs peu fréquents.
- de Douleurs abdominales, alternance vomissements, constipation, diarrhée.
- d'Un oedème de Quincke.
- de 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, urtersplino 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 sérique 05/2017** : sans anomalies.
- Dosage des fractions du complément**

**Tableau 9 : 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 angioedème 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 :** Pratiqué le 09/02/2015

**1- Auto- anticorps antinucléaire par immunofluorescence indirecte :** résultat négatif.

**2- Anti phospholipides par ELISA :**

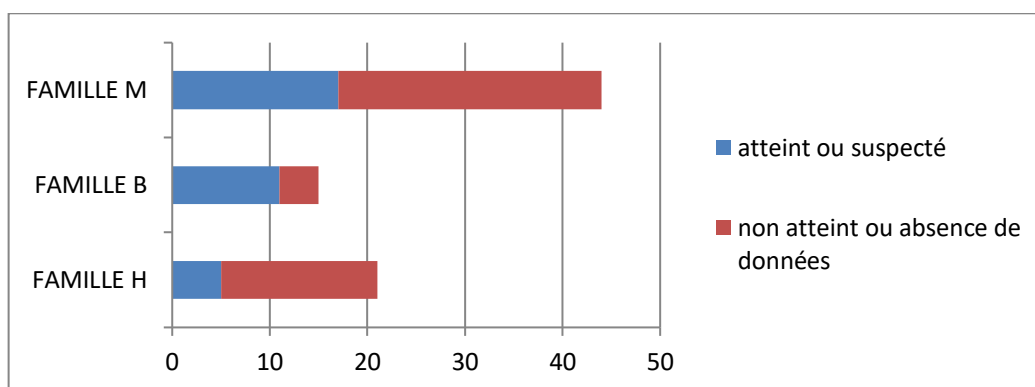
- anti-cardiolipine : anti-IgG/ anti-IgM : Résultat négatif.
- anti β2 glycoprotéines 1(β2GP1) : Résultat négatif.

### **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 HereditaryAngioedema International WorkingGroupAllergy 2014.

• **Evaluation de risque de la maladie**



**Figure 32 : Répartition des membres atteints ou suspectés sur les trois familles**

En conclusion, 35 membres entre 113 sont atteints ou symptomatiques non explorés. Parmi les 64 membres bénéficiant d'une exploration immunologique 16 sont confirmés atteints. 7 membres sont décédés, deux sont passés suite à un oedème de Quincke ; un appartenant à la famille B (BR), il est décédé par un oedème cérébral compliqué par un oedème laryngé et abdominal.

Le 2ème de la famille M (MH) non exploré et symptomatique, décédé par oedème 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

= 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.

## **IV-Conclusion**

## IV-Conclusion

L'oedème angioneurotique (OAN) ou bradykininique (OAB) est une maladie rare mais potentiellement grave, elle se manifeste par des crises d'oedème cutanéomuqueux, d'apparition soudaine et qui cèdent spontanément sans séquelles en 72 heures, elle peut être mortelle si elle touche la sphère ORL, elle est causée par un déficit pondéral ou fonctionnel en C1inh.

L'OAB peut être héréditaire (transmission autosomique dominante) ou acquis (associé à un syndrome lymphoprolifératif; existence d'un auto anticorps anti C1inh).

Le diagnostic de l'AAB sera porté devant l'existence de trois types de critères. Tout d'abord les critères cliniques, l'AAB débute par un ou deux signes cardinaux de la maladie (manifestations cutanées, respiratoires et digestives). L'existence d'au moins un des signes cardinaux permet de suspecter le diagnostic d'AAB; en plus ces oedèmes ne répondent pas à un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques.

Les critères biologiques où l'exploration immunologique prend le relais, ils consistent en la reconnaissance d'un profil typique d'AAB 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'AAB 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'AAB en écartant les diagnostics différentiels.

Notre étude portée sur 113 patients a rapporté 35 patients symptomatiques suspectés dont 16 ont été explorés immunologiquement et confirmés atteints d'AAB 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.

Cette maladie a un impact certain sur la qualité de vie des patients, et nos perspectives sont d'élargir la cohorte et d'avoir du temps de collecte pour continuer à compter les autres membres de ces familles et recruter d'autres familles récemment accueillies, afin de les orienter vers des services spécialisés pour des soins curatifs et un suivi médical adaptés.

## V-Références bibliographiques

- [1] : ROUSSET H., VITAL DURAND D., DUPOND J-L., PAVIC M. - *Diagnostic difficiles en médecine interne* - 3ème édition - Maloine, 2008 - pages 83-90
- [2] : BOUILLET L., BOCCON-GIBOD I. -L'angio-oedème héréditaire en questions - Phase 5, 2010 - 40 pages
- [3] : KASPER, BRAUNWALD, FAUCI, HAUSER, LONGOL, JAMESON - *Harrison, principes de médecine interne* -16ème édition - Médecine sciences Flammarion, 2006 - pages 1951-1953
- [4] : WUTHRICH B. - *Angio-oedèmes : rarement d'origine allergique, 1ère partie : classification, physiopathologie, diagnostic* [en ligne] - Forum Medical Suisse - 2012 - n°12(7) - pages 138-143 -[http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2012/2012-07/2012-07-35 .pdf](http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2012/2012-07/2012-07-35.pdf)
- [5] : PETITPIERRE S., BART P.-A., SPERTINI F., LEIMGRUBER A. - *L'angio-oedème et ses multiples étiologies* [en ligne] - Revue médical suisse - 2008 - n°154 (4) – pages 1030-1038 - <http://www.immunologyresearch.ch/en/ial-prof-sante-mal-allergiques-angioedeme.htm>
- [6] : Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:373-88.
- [7] : Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*2009;19:21–26.
- [8]: Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology Of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*2010;35:869–873.
- [9] : Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hebert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:50.
- [10] : Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:73.

- [11] : Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:326–32.
- [12] : Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:546–50.
- [13] : Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72:300-313.
- [14] : Godet-Mardrossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, dePeretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006- 2007). *Eur J Prev Cardiol*. 2011;19:213–20.
- [15] : Lin RY, Cannon AG, Teitel AD. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:159-66.
- [16] : Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin convertase inhibitor- associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
- [17] : Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 2012;109:774–775.
- [18] : Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic non histaminergic angioedema. *Am J Med*. 1999;106:650-4.
- [19] : MATHELIER-FUSADE P. - *OEdème du visage : urticaire chronique, oedème de Quincke ou OANH ?* [en ligne] - [http://allergo.lyon.inserm.fr/urticaire/07\\_Fusade.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/urticaire/07_Fusade.pdf).

- [20] : BOUILLET L., MASSOT C. - *Les angio-oedèmes non histaminiques (bradykiniques)* [en ligne] - Tout prévoir - 2008 - <http://www.tout-prevoir.gpm.fr>.
- [21] ] : BOUILLET L. - *Les oedèmes angioneurotiques (OAN)* [en ligne] - Encyclopédie Orphanet - 2005 - <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-OAN.pdf>
- [22] : BOCCON-GIBOD I. - *Les angioedèmes bradykiniques : stratégie thérapeutique en 2013* [en ligne] - 8ème congrès francophone d'allergologie, 2013 - Paris <http://www.congres-allergologie.com>
- [23] : BASCANDS J-L., GIROLAMI J-L. - *La bradykinine* [en ligne] - Médecine/sciences - 1996 - n°5(12) - pages 582-592 - [http://ipubliinserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/787/MS\\_1996\\_5\\_582.pdf?sequence=1](http://ipubliinserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/787/MS_1996_5_582.pdf?sequence=1)
- [24] : DEFENDI F., CHARIGNON D., CSOPAKI F., PONARD D., DROUET C. - *Actualités biologiques sur les angioedèmes à kinines* [en ligne]- Revue Francophone des Laboratoires - 2012 - n°444 - pages 55-68 - [http://www.researchgate.net/profile/Christian\\_Drouet/publication/233740304\\_Actualites\\_biologiques\\_sur\\_les\\_angioedemes\\_kinines/file/79e4150af4e0330244.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Christian_Drouet/publication/233740304_Actualites_biologiques_sur_les_angioedemes_kinines/file/79e4150af4e0330244.pdf)
- [25] : BULEON M. - *Physiopathologie rénale du récepteur B2 de la bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique* - Doctorat spécialité physiopathologie expérimentale - Toulouse, 2008
- [26] : LE CORVOISIER Ph., LOPES M-E., APTECAR E, HITTINGER L., BO SU J. - *Bradykinines : facteurs protecteurs vasculaires* [en ligne] - Mini-revue sang thrombose vaisseaux - 2000 - n°3(12) - pages 157-163 - <http://www.jle.com/edocs/00/03/D1/6A/>
- [27] : GRIFFON C., MITERNIQUE-GROSSE A., HUDLETT Ph., STEPHAN D. - *Système kinine-kallicréine et maladies cardiovasculaires : renaissance d'une entité centenaire* [en ligne] - Revue MT cardio - 2005 - n°1(1) - pages 35-46 - <http://www.jle.com/edocs/00/04/OB/FO/>



[28] : Laboratoire CERBA - *Complément C1 inhibiteur* [en ligne] - <http://www.lab-cerba.com/pdf/0165F.pdf>

[29] : DU-THANH A., RAISON-PEYRON N., GUILLOT B. - *Les angioedèmes à bradykinine* [en ligne] - *Annales de dermatologie et de vénéréologie* - Elsevier Masson, 2011 - n°4 (138) - pages 328-335 - <http://www.em-consulte.com/article/286683/les-angioedemes-a-bradykinine>

[30] : LAURENT J., GUINNEPAIN M-T., DRAGON-DUREY M-A., FREMEAUX-BACCHI V. - *Angio-oedèmes héréditaires et acquis par déficit en C1-inhibiteur* - *Dermatologie* - Elsevier Masson, 2011 - 98-485-A-10 - pages 1-5

[31] : Bock S.C., Skriver K., Nielsen E., Thogersen H.C., Wiman B., Donaldson V.H., and al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization *Biochemistry*. 1986;25:4292-4301.

[32] : Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Guillot B. Bradykinin angioedemas. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:328-35.

[33] : MALE D., BROSTOFF J., ROTH D. B., ROITT I. - *Immunologie* - Elsevier Masson, 2007 - pages 97-115 et 338.

[34] : KINDT T., GOLDSBY R., OSBORNE B. - *Immunologie, le cours de Janis Kuby* - 6ème édition - Dunod, 2008 - pages 329-349.

[35] : SIX A. - *Travaux dirigés BF02: immunité naturelle* [en ligne] - 2004 - [http://adrien.six.online.fr/IF/Documents/IF2004\\_TD-BF02.pdf](http://adrien.six.online.fr/IF/Documents/IF2004_TD-BF02.pdf)

[36] : Orphanet - *Angio-oedème acquis* [en ligne] - <http://www.orpha.net>

[37] : HUBERT M-D., LECLAIR C. - *L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est-elle sécuritaire chez un patient ayant déjà présenté un angioedème associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ?* [en ligne] - Pharmactuel - 2004 - n°1(37) - pages 35-38  
<http://www.pharmactuel.com/sommaires/%5C200401pa.pdf>

[38] : Orphanet - *Angio-oedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone* [en ligne] - <http://www.orpha.net>

[39] : ANDREJAK M. - *Angioedèmes, IEC et sartans* [en ligne] - Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie - 2010 - n°193(1) - <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/.../Andrejak.pdf>

[40] : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament - *Sartans : antagonistes de l'angiotensine II* [en ligne] - Dossier du CNHIM : revue d'évaluation sur le médicament - 1999 - n°4 –  
<http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B04.pdf>

[41] : Psychomédia. « Liste des médicaments antihypertenseurs IEC, ARA2 (sartans) et inhibiteurs de la rénine ».  
<http://www.psychomedia.qc.ca/sante-cardiovasculaire/2013-03-14/liste-medicaments-traitement-hypertension-iec-ara2-aliskirene>

[42] : Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema. *Lancet* 2012;379:474-81.

[43]: -Farkas H, Veszeli N, Kajdacs E, Cervenak L, Varga L. « Nuts and Bolts » of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51:140-51.

[44]: Wagenaar-Bros IG, Drouet C, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bucher C, Bygum A et al. Functionnal C1- inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008; 338: 14-20.

- [45]:-Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 7: 323-32.
- [46]: Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative disorders in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine* 2003; 82: 274-81.
- [47]: Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:498-503.
- [48]: Csuka D, Szilágyi Á, Farkas H. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency—from a genetic point of view. *Hered Genet* 2015; 4:e112.
- [49]: Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M. Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: functional and structural correlates. *Mol Immunol* 2008; 45:3536–3544.
- [50]: Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213–217.
- [51]: Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343:1286-9.
- [52]: Schloesser M, Zeerleder S, Lutze G, Halbmayr WM, Hofferbert S, Hinney B et al. Mutations in the human factor XII gene. *Blood* 1997; 90: 3967–3977.
- [53]: de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1414-142.
- [54]: Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, Barca MP, Manconia ME, Santacroce R, Margaglione R, Del Giacco SR. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening. *Clinical Immunology* 2015; 157: 239–48.
- [55]: Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018; 73: 442-50.
- [56]: Bafunno V, Firinu D, D’Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A et al. Mutation of Angiopoietin-1 Gene Associates with a New Type of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2017 , in press.
- [57]: Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994; 35: 184–187.

- [58]: Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne* 2013; 34: 209-1.
- [59] : Gallais Sérézal I, Bouillet L, Dhôte R, Gayet S, Jeandel PY, Blanchard-Delaunay C, et al. Hereditary angioedema and lupus: A French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 564-8.
- [60]: Cacoub P, Frémeaux-Bacchi V, De Lacroix I, Guillien F, Kahn MF, Kazatchkine MD et al. A new type of acquired C1 inhibitor deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1836-4.
- [61]: Meszaros T, Fust G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrasi G, Nagy G, et al. C1-inhibitor autoantibodies in SLE. *Lupus* 2010; 19:634–8.
- [62]: Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine* 2003; 82: 274–81.
- [63]: Bekos C, Perkmann T, Krauth M, Raderer M, Lechner K, Jaeger U. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency in lymphomas: prevalence, symptoms, and response to treatment. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:2033-6.
- [64]: Deroux A, Dumestre-Perard C, Khalil-Mgharbel A, Maignan M, Boccon-Gibod I, Fevre MC, et al. BIOBRAD Study: The Search for Biomarkers of Bradykinin-Mediated Angio-Oedema Attacks. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 170: 108-14.
- [65]: Suffritti C, Zanichelli A, Maggioni L, Bonanni E, Cugno M, Cicardi M. High-molecular-weight kininogen cleavage correlates with disease states in the bradykinin-mediated angioedema due to hereditary C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44: 1503-14.
- [66]: Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088-9.
- [67]:Boccon-Gibod I, Bouillet L. Les angioedèmes dans l’urticaire. *Angioedema and urticaria. Ann Dermatol Venereol.* 2014 Nov;141 Suppl 3:S586-95.
- [68]:Bouillet L, Defendi F., Hardy G. et al Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med* 2019 Jan;48 (1 Pt 1):55-62.
- [69]: Maurer and al The international WAO/EAACI guideline for the management of Hereditary angioedema-The 2017 revision and update *Allergy* . 2018 Aug;73(8):1575-1596

- [70]: Launay D. Angioedème: diagnostics différentiels. Presse Med. 2015 Jan;44(1):30-6.
- [71]: PNDS ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE • 30 MARS 2021. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf> .
- [72]: Bouillet L. Diagnostic des angioedèmes héréditaires. Presse Med 44 (1), 52-56. Jan 2015.
- [73]:2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 ; 6(1) : 24
- [74] :Angioedèmes bradykiniques et médecine d'urgence. Chapitre 15 Urgences 2014.
- [75]:[www.orphanet-urgences.fr](http://www.orphanet-urgences.fr) traitement des AOB.
- [76]:<https://urgences-serveur.fr/oedemes-angio-neurotiques.html> les AON.
- [77]: Agostini A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inh deficiency, biological and clinical characteristics in 235 patients. Medecine (Baltimore) 1992,71:206-15.
- [78]: 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.
- [79]: Atlas d'immunologie édition 1998.
- [80]: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.
- [81]: Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B Et Al. Hereditary angiodema: an appraisal of 104 cases. Am J Med Sci 1982, 284:2-9.
- [82] : Dr Djanouhat Kamal (l'angioedème héréditaire par deficit en c1 inhibiteur: etude immunogénitique et immunopathologique, thèse de doctorat en sciences medicales spécialité immunologique) 2009 .
- [83] : DROUET C, PONARD D, MONNIER N et al. Classification et diagnostic biologique des oedèmes Rev. Fr. Allergol. 2008; 48:441-446.
- [84]: Farkas H, Harmat G, Fust G Et Al. Clinical management of HAE in children. Pediatric Allergy And Immunology 2002,13:153-161.
- [85]: FRANCK M.M, GELFAND J.A, ATKINSON J.P Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management Ann. Intern. Med. 1976; 84:580-593.

[86] : Hartman L, Brecy H, Griffe J. Les manifestations abdominales de l'OANH, intérêt de l'exploration du système du complément ( à propos de vingt-neuf familles). *Biomédecine* 1976,24 : 443-449.

[87]: 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

[88] : NANCEY S, ANDRE F, ANDRE C et al. L'oedème angioneurotique *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2001 ; 25 : 896-904.

[89]: 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.

[90]: Bennett G, Craig Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jan; 36(1):70-3.

# 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

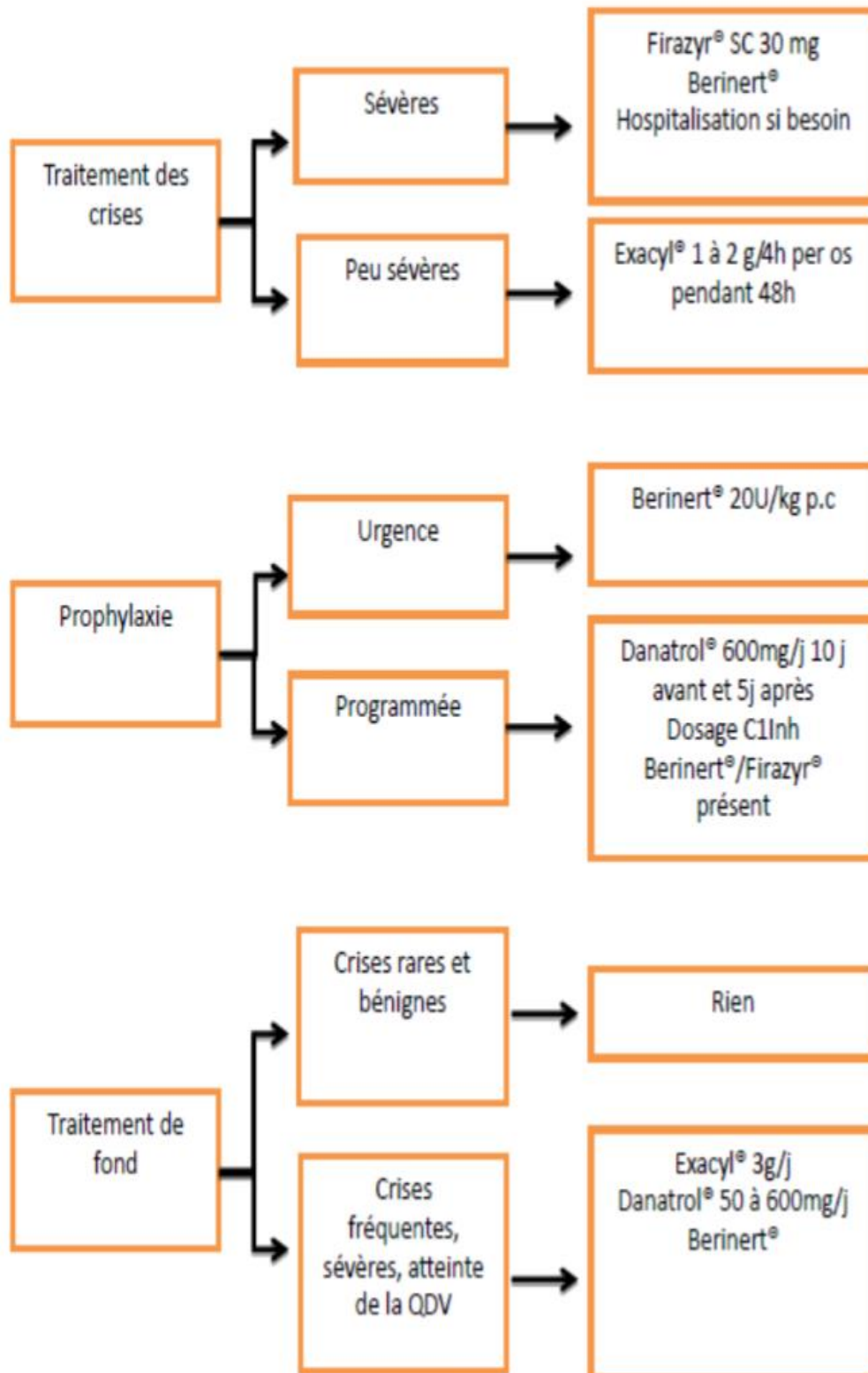
**V-** Mode opératoire de CH50 Eq

**VI-** Les manifestations cliniques

**VII-** Les explorations immunologiques



## 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...).

### III-Fiche de renseignements

**Fiche de renseignement de l'œdème bradykinique**  
 UHU Hassiba Benbouali ( CHU Blida) Unité d'immunologie  
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Nm Tél : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_  
 Sexe : F  H  Adresse : \_\_\_\_\_

Situation Familiale : Marié : oui  non   
 Mariage consanguin : oui  non   
 Nombre de descendants : \_\_\_\_\_

**Manifestations Cliniques :**

**1/ Œdème :** oui  non   
 Erythémateux : oui  non   
 Prurigineux : oui  non   
 Fréquence : \_\_\_\_\_  
 Localisation : \_\_\_\_\_

---

Œdème de Quincke : oui  non  Fréquence : \_\_\_\_\_  
 Facteurs déclenchant des crises : \_\_\_\_\_

---

Durée de l'œdème et sa résolution : \_\_\_\_\_  
 Réponse aux traitements :  
 Réponse aux Antihistaminiques : oui  non   
 Réponse aux Corticoïdes : oui  non

**2/ Manifestations digestives :**  
 Douleurs abdominales : oui  non   
 Localisation : \_\_\_\_\_

**Fiche de renseignement de l'œdème bradykinique**  
 UHU Hassiba Benbouali ( CHU Blida) Unité d'immunologie  
 Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Echographie abdominale : (liquide péritonéal à l'Echo) : \_\_\_\_\_

---

Complications : Nausées/vomissements  Anorexie   
 Constipation  Diarrhée   
 Autres \_\_\_\_\_

**3/ Autres manifestations : (recherche des signes cliniques des MAI) :**  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Histoire de la maladie :**  
 Début (âge) : \_\_\_\_\_ récurrence de manifestations : \_\_\_\_\_  
 Déroulement : \_\_\_\_\_

---

Consultation Médicale : oui  non   
 Etablissement de Santé : Publique  Privé   
 Consultation : Urgence  Normale   
 Médecin traitant : généraliste  spécialiste   
 Diagnostic : AON  Allergie  autre   
 Traitement : non  oui  \_\_\_\_\_  
 Un Suivi : oui  non   
 Cas similaires dans la famille : \_\_\_\_\_

## Fiche de renseignement de l'œdème bradykinique

UHU Hassiba Benbouali ( CHU Blida) Unité d'immunologie

Nm Tél : 025323967 / 71 poste 220

Autres Pathologies : .....

.....

Autres thérapeutiques : .....

.....

#### IV-Matériels utilisés dans les tests immunologiques

##### □ Réactifs :

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

-Plaques 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

-Plaques 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 × concentrée 2 × 50 ml contenant phosphate (PBS ) ,1.0 % Tween 20 ® et 0.035 % ProClin <sup>TM</sup> 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 ( H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> )
- CH50Eq conjugué 7 ml : horseradish peroxidase – conjugated ( coat ) antibodies avec TCC VII

- 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 ref :**

- 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 ) : Ref : BN**

Prospec

-N antisérum anti-C3c humain ,code OSAP

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

-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 ).

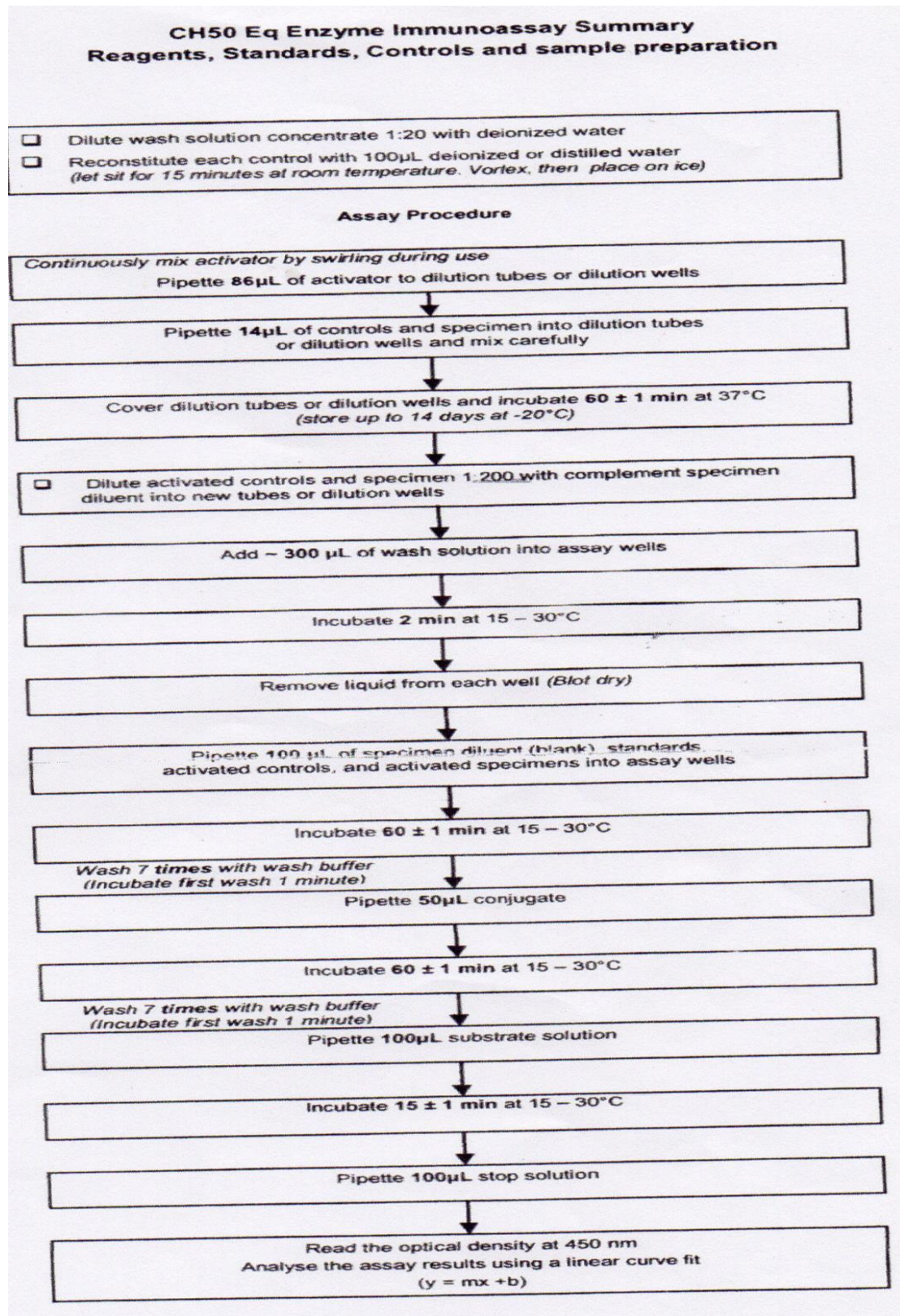
**Matériel :**

**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

## V- Mode opératoire de CH50 Eq





## 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 I	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. - <b>Antécédents</b> : 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'A OB (pas de données précises)
H I	M	34	-Une symptomatologie l'A OB 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

### Fmille 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	≤ 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 B

Patient	C1inh (g/l)	C4 (g/l)
B R	≤ 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			

## Résumé

L'angioedème neurotique (AON) est un déficit immunitaire rare, mais potentiellement grave (risque d'œdèmes laryngé fatal). Il s'agit d'un gonflement soudain, localisé, blanc, mou, déformant, circonscrit, indolore des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. L'accumulation de la bradykinine dans ces tissus est à l'origine de cette pathologie. Il est soit un déficit héréditaire (types I, II et III) ou acquis (types I, II et type médicamenteux) soit secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Un dosage fonctionnel et pondéral du **C1Inh** ainsi qu'un dosage du **C4** et requis en cas de forte suspicion clinique d'angioedème bradykinique.

L'objectif de notre mémoire est l'étude des paramètres immunologiques **C1inh** et **C4** au niveau du CHU de Blida servant le diagnostic devant la suspicion d'un œdème neuro angio-pathique.

L'étude a été effectuée sur 113 personnes dont certaines d'entre elles sont de la même famille qui sont de 3 famille présentant une symptomatologie positive, et d'autres sont de différentes familles. 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 64 parmi les 113; Ainsi que, les reactifs et les échantillons sanguins sont inclus dans le matériels non humains. Nous avons utilisé dans notre travail, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'immunonéphélométrie pour doser le C1inh, C3 et C4 et l'Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) afin de tester le CH50. On a 35 parmi 64 sont atteints ou symptomatiques non explorés. Parmi les 35, 16 sont confirmés atteints. Il y a 7 membres qui sont décédés dont deux suite à un œdème de Quincke; Un est décédé par un œdème cérébral compliqué par un œdème laryngé et abdominal. Le 2ème 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.

L'absence de la prise en charge de ces patients lors des crises et le diagnostic retardé ou erroné met en danger la vie de ces malades. Une sensibilisation du personnel de la santé ainsi que la société au déficit en **C1inh** est fortement souhaitable en Algérie.

**Mots clés** : œdème neuro angio-pathique, angioœdème bradykinique, C1 inhibiteur, bradykinine .

## Abstract

Neurotic angioedema (**AON**) is a rare, but potentially serious immune deficiency (risk of fatal laryngeal edema). It is a sudden, localized, white, soft, deforming, circumscribed, painless swelling of the tissues under -cutaneous or submucous. The accumulation of bradykinin in these tissues is at the origin of this pathology. It is either a hereditary deficit (types I, II and III) or acquired (types I, II and drug type) or secondary to angiotensin converting enzyme inhibitors). A functional and weight dosage of **C1Inh** as well as a **C4** dosage is required in case of strong clinical suspicion of bradykinic angioedema.

The objective of our memory is the study of the immunological parameters **C1inh** and **C4** at the level of the CHU of Blida serving the diagnosis in front of the suspicion of an angiopathic neuroedema.

The study was carried out on 113 people, some of whom are from the same family who are from 3 families with positive symptoms, and others are from different families. The members according to their will were taken to make the antigenic dosage of C1inh and C4 in order to make the diagnosis. Dosage was limited to 64 out of 113; As well as, reagents and blood samples are included in the non-human materials. We used in our work, serum protein electrophoresis (SPE), immunonephelometry to assay C1inh, C3 and C4 and Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) to test CH50. 35 out of 64 are affected or symptomatic but not exolorated. Among the 35, 16 are confirmed affected. 7 limbs died, two passed away following angioedema; One died of cerebral edema complicated by laryngeal and abdominal edema. The 2nd unexplored and symptomatic, died of angioedema. The remaining 5 died from other causes; two of them were symptomatic, the others not.

The lack of care for these patients during crises and the delayed or incorrect diagnosis endangers the lives of these patients. Sensitization of health personnel as well as society to C1inh deficiency is highly desirable in Algeria.

**Key words:**angiopathic neuroedema, bradykinic angioedema, C1inhibitor,bradykinin.

