

Déficit en C1 inhibiteur : document de consensus

M. M. Gompels*, R. J. Lock*,
M. Abinun†, C. A. Bethune‡, G. Davies§,
C. Grattan¶, A. C. Fay**,
H. J. Longhurst††, L. Morrison*,
A. Price‡‡, M. Price§§ et D. Watters‡‡

*Department of Immunology and Immunogenetics,
North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital,
Bristol, Royaume-Uni,

†Department of Paediatrics, Newcastle General
Hospital, Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni,

‡Department of Immunology, Derriford Hospital,
Plymouth, Royaume-Uni,

§Department of Paediatrics, Great Ormond Street
Hospital, London, Royaume-Uni,

¶Department of Dermatology, Norfolk and Norwich
University Hospital, Royaume-Uni,

**Department of Immunology, Newcastle General
Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Royaume-Uni,

††Department of Immunology, St Bartholomew's
Hospital, London, Royaume-Uni,

‡‡Primary Immunodeficiency Association, Alliance
House, Caxton Street, London, Royaume-Uni, et

§§Department of Dermatology, Brighton and Sussex
University Hospitals Trust, Royaume-Uni

Accepté pour publication le 2 décembre 2004

Correspondance : Dr M. M. Gompels,
Immunology and Immunogenetics, North Bristol
NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol BS10 5NB,
Royaume-Uni.

E-mail : mark.gompels@nbt.nhs.uk

Introduction

Ce document a été commandé par l'Association sur les déficits immunitaires primitifs (PIA, *Primary Immunodeficiency Association*). Il représente un consensus entre patients, experts et littérature, à propos du diagnostic, du traitement et de la prise en charge du déficit en C1 inhibiteur (C1 INH). Il porte sur les formes génétiques (œdème angio-neurotique héréditaire [OANH] de type I et II) et acquises (déficit acquis en C1 inhibiteur [précédemment œdème angio-neurotique acquis, OANA]) de la maladie. Il faut noter qu'il s'agit là d'une pathologie rare et que la littérature se compose pour une large part d'études de cas et de petites séries. Le

Résumé

Nous présentons ici un document de consensus sur le diagnostic et la prise en charge du déficit en C1 inhibiteur, un syndrome caractérisé cliniquement par des épisodes récidivants d'œdème de Quincke (angio-œdème). Dans l'œdème angio-neurotique héréditaire, une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, la fonction du C1 inhibiteur est réduite par suite d'un défaut de transcription ou de la production d'une protéine non fonctionnelle. Le diagnostic est confirmé par un taux sérique de C4 bas et de C1 inhibiteur très abaissé ou nul, ainsi qu'une baisse de son activité fonctionnelle. Cette maladie peut provoquer un œdème laryngé fatal et se manifester par des signes semblables à une occlusion digestive. Les crises sont favorisées par les traumatismes, l'infection et d'autres facteurs déclenchants. Le traitement est adapté en fonction de la sévérité et de la localisation de l'œdème. Le traitement à la phase aiguë d'une crise sévère fait appel à la perfusion de concentré de C1 inhibiteur, alors que pour les crises mineures on utilise des androgènes à activité modérée et/ou l'acide tranexamique. Le traitement préventif fait appel aux androgènes à activité modérée et/ou à l'acide tranexamique. Plusieurs produits nouveaux, obtenus par génie génétique, sont à l'essai, dont l'inhibiteur de la C1 estérase, l'inhibiteur de la kallikréine et l'antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine. Les diverses parties de l'article présentent des conseils spécifiques sur le diagnostic, la prise en charge (prophylaxie et traitement d'urgence), les situations particulières (enfance, grossesse, contraception, voyage et soins dentaires), et le détail des moyens nécessaires.

Mots clés : déficit en C1 inhibiteur, œdème angio-neurotique héréditaire, consensus, traitement, prise en charge

syndrome d'OANH de type III sera évoqué lorsque cela sera nécessaire, mais il ne fait pas partie du spectre du déficit en C1 INH et, en tant que tel, il n'est pas traité en détail dans ce document. Les niveaux de preuve utilisés sont présentés au tableau 1.

Contexte

Le déficit en inhibiteur de la C1 estérase ou angio-œdème (anciennement œdème angio-neurotique héréditaire ou acquis [OANH/OANA]) se caractérise par la survenue d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux à n'importe quel endroit de la peau et des voies respiratoires et digestives. Dans

Tableau 1. Niveaux de preuve ; nous avons indiqué à chaque fois que nécessaire le niveau des preuves venant à l'appui des points de vues exprimées dans ce document. Ces niveaux sont définis comme suit

Niveau 1	Essai randomisé contrôlé
Niveau 2	Essai non randomisé ou série de cas
Niveau 3	Cas cliniques
Niveau 4	Opinion d'expert
Niveau 5	Aucune

la forme héréditaire, les symptômes apparaissent en général dès les premières années de la vie et il existe habituellement des antécédents familiaux. Bien que l'on trouve des textes épars sur cette maladie depuis le siècle dernier, l'angio-œdème héréditaire a trouvé son identité propre en 1963 (voir les revues de Cicardi *et al.* [1] et Fay et Abinun [2]).

Génétique et prévalence

La maladie est transmise sur le mode autosomique dominant. Le taux de mutation spontané est d'environ 25 % et on a décrit plus de 100 mutations différentes du gène du C1 inhibiteur [3]. La prévalence de la maladie a été estimée à 1/50 000, et il n'a pas été noté de différence entre les différents groupes ethniques.

Il est rare que la maladie soit asymptomatique, mais les symptômes sont extrêmement variables en fréquence et en sévérité [4]. Il n'y a que peu ou pas de corrélation entre les symptômes et le type du défaut génétique chez des patients de la même famille, partageant donc la même mutation, et le phénotype est très variable [4].

Dans l'OANH de type I (jusqu'à 85 % des patients), il y a diminution de la quantité de protéine C1 INH présente dans le plasma. Cela tient au fait qu'un seul des deux gènes est fonctionnel. Cependant, les taux plasmatiques se situent généralement entre 5 et 30 % au lieu des 50 % auxquels on pourrait s'attendre [5], ce qui s'explique sans doute par une augmentation du catabolisme du C1 INH, même chez les patients asymptomatiques, et peut-être par une diminution de la production [3,5]. En outre, des données montrent que certaines substitutions d'acides aminés rencontrées dans l'OANH de type I affectent le transport intracellulaire du C1 INH et entraînent une réduction marquée, voire le blocage complet, de la sécrétion de la protéine [3].

Dans l'OANH de type II, la concentration effective de C1 INH est normale ou élevée mais la molécule n'est pas pleinement fonctionnelle. Les études *in vitro* montrent que la production de C1 INH dans l'OANH de type II est normale, contrairement à ce qui s'observe dans la maladie de type I [5]. On trouve dans le plasma des concentrations élevées de C1 INH dysfonctionnel, parce que la protéine mutante est sécrétée normalement mais est incapable de former des complexes avec les protéases, ce qui allonge sa demi-vie dans la circulation. Les protéines dysfonctionnelles résultent souvent de substitutions au niveau du résidu Arg444 du site

de réaction, mais elles peuvent également résulter de modifications touchant plusieurs sites en dehors de la boucle où se loge le site de réaction.

L'OANH de type III a été décrit par Bork *et al.* [6]. Cet article décrivait des cas présentant les signes cliniques caractéristiques du déficit en C1 INH, mais avec normalité du taux et de l'activité fonctionnelle du C1 INH et un C4 normal. Il s'agissait toujours de femmes et le mode de transmission paraissait être dominant.

On dit que l'OANA touche dix fois moins de patients que l'OANH, mais il s'agit peut-être d'une sous-estimation. L'OANA se voit chez des patients plus âgés, il n'y a pas d'antécédents familiaux et le syndrome est associé à une maladie lymphoproliférative ou, moins souvent, à des désordres auto-immuns [7,8].

Immunologie

Le C1 INH est le principal régulateur des premières étapes d'activation de la voie classique du complément. Cette protéine est produite principalement par le foie, mais également par les monocytes activés et par d'autres types cellulaires [9]. Le C1 INH régule également l'activation de la kallikréine, la plasmine dans la chaîne de la fibrinolyse, l'activation du facteur XI dans la cascade de la coagulation et le facteur XII activé. En présence d'un déficit en C1 INH, la voie classique du complément peut être activée de manière inappropriée ou excessive. Des complexes immuns déclenchent l'activation du premier composant C1 en C1 estérase. La C1 estérase réagit alors avec ses substrats naturels C4 et C2 pour former le complexe C4b2a. La formation de ce nouveau complexe (et l'activation de C3 qui l'accompagne) conduit à la production de peptides anaphylactiques, chimiotactiques et vaso-actifs (C2b, C3a, C5a). La protéine C1 INH bloque à la fois l'activation spontanée de C1 et la formation de C1 activé, ce qui empêche la formation du complexe C2,4.

Dans le système de libération des kinines, le C1 INH régule la conversion de la prékallikréine en kallikréine. Le déficit en C1 INH entraîne une élévation de la kallikréine, d'où une augmentation de la production de bradykinine. Des effets inhibiteurs du C1 INH sur le facteur XIIa, le facteur XIa et la plasmine ont également été décrits. Le résultat final est une augmentation de la perméabilité vasculaire et un œdème local massif et incontrôlé. Malgré les débats qui persistent quant au composé exact qui est responsable de l'angio-œdème, des données s'accumulent en faveur du rôle de la bradykinine [4,10–12].

Diagnostic

Clinique

Le diagnostic de déficit en C1 INH est évoqué devant un état de crises récidivantes d'œdème de Quincke (angio-œdème) et de douleurs abdominales (voir tableau 2). Les symptômes

Tableau 2. Signes devant inciter à la recherche d'un déficit en C1 inhibiteur

Angio-œdème
Récidivant
> 24 h
Non prurigineux
Ne répondant pas aux antihistaminiques
Éruption serpiginieuse
Pas d'urticaire
Douleurs abdominales inexplicables
Récidivantes
À type de coliques
Antécédents familiaux
C4 bas

sont des œdèmes récidivants, circonscrits, non prurigineux et ne prenant pas le godet. Il n'y a en général pas de douleurs périphériques, sauf si le gonflement touche des points d'appui ou lorsque le tissu sous-cutané est peu abondant. L'œdème peut toucher pratiquement tous les endroits de la peau, mais il est plus fréquent au niveau des extrémités [13]. Les épisodes de gonflement peuvent également toucher les voies respiratoires hautes et notamment la langue, le pharynx et le larynx, ce qui explique la mortalité de 15 à 33 % autrefois rapportée dans la littérature [14]. Les douleurs abdominales, les nausées et vomissements sont les symptômes majeurs chez environ 25 % des patients et résultent des contractions dues à l'œdème de la paroi intestinale et du mésentère [15]. Il n'y a pas d'urticaire dans le déficit en C1 INH. Cependant, jusqu'à 25 % des patients peuvent présenter des prodromes érythémateux qui peuvent être pris pour de l'urticaire [16,17].

Classiquement, l'œdème et le gonflement se développent progressivement sur plusieurs heures, augmentant lentement sur un laps de temps de 12 à 36 h, puis cèdent en 2 à 5 jours. Cependant, il peut survenir chez certains patients des crises abdominales caractérisées par une douleur sévère de survenue très soudaine, et sans œdème visible. Des crises d'œdème sévère peuvent survenir chez certains patients de manière hebdomadaire, alors que chez d'autres elles se produisent seulement une ou deux fois par an.

L'angio-œdème peut être déclenché par des traumatismes tissulaires minimes, comme des soins dentaires (qui seraient impliqués dans jusqu'à 50 % des cas) [18,19], par certains médicaments comme les œstrogènes [20] ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, par un stress émotionnel ou par une infection [21].

Les crises de douleurs abdominales aiguës peuvent simuler une urgence chirurgicale et, avant que soit posé le diagnostic d'OANH, les patients subissent souvent des interventions inutiles comme une appendicectomie ou une laparotomie exploratrice. À l'inverse, après le diagnostic, il y a toujours la crainte de ne pas recourir à la chirurgie en temps utile devant une véritable urgence abdominale [4]. Le lavement baryté, effectué pendant une crise aiguë, montre un œdème sous-

muqueux massif, avec aspect spiculé et épaississement ou effacement des plis [22]. L'atteinte digestive est segmentaire et transitoire, avec retour à la normale plusieurs jours après la crise. Dans une publication sur une endoscopie réalisée pendant une crise aiguë de déficit en C1 INH, la muqueuse gastrique a été décrite comme diffusément rouge et œdémateuse, la surface des zones touchées faisant saillie et mimant une tumeur sous-muqueuse [23]. L'examen histologique de la tuméfaction montrait seulement un infiltrat modéré de cellules inflammatoires dans la lamina propria [23]. Ces résultats sont relativement non spécifiques et la réponse au traitement par du concentré de C1 INH est peut-être la seule manière de différencier un problème chirurgical d'une crise aiguë de déficit en C1 INH [4].

Examens biologiques

Les examens biologiques doivent être pratiqués par un laboratoire agréé adhérent à un système d'assurance qualité (par exemple, le UK National External Quality Assessment Scheme). Le dosage du taux sérique de la fraction C4 est un bon test de dépistage du déficit en C1 INH car le C4 sérique est constamment abaissé dans l'OANH non traité (C4 < 30 % du taux normal moyen) [24]. Il a été montré que, pour le déficit en C1 INH non traité, l'abaissement du C4 a une sensibilité de 100 % et une valeur prédictive négative de 100 % : le dosage de cette fraction constitue donc un test de dépistage efficace [24]. Tous les patients suspects de déficit en C1 INH doivent bénéficier d'un dosage du C4. Si le taux est normal, il est en général inutile d'aller jusqu'au dosage du C1 INH [24]. Si le taux de C4 est bas, il faut au contraire évaluer le taux et l'activité fonctionnelle du C1 INH.

Le diagnostic de l'OANH de type I (85 % des cas) repose sur la mise en évidence de taux faibles de protéine C1 inhibiteur (par dosage immunochimique). Si le taux de C1 INH est normal ou élevé (avec C4 bas), il faut étudier l'activité fonctionnelle du C1 INH [18,25]. L'absence de fonction oriente vers un déficit de type II. Tous ces examens doivent être pratiqués sur un échantillon de sérum frais (ou rapidement congelé), c'est-à-dire de moins de 4 h.

Si l'activité fonctionnelle et/ou le taux de C1 INH sont abaissés et le C4 bas, un nouveau prélèvement doit être effectué pour confirmer le résultat. La faible prévalence de la maladie signifie que les faux positifs sont fréquents [24]. Tous les examens doivent être pratiqués hors traitement, et en particulier en dehors de l'administration de concentré de C1 INH ou de plasma frais congelé, pour permettre le retour à des taux circulants hors traitement. Idéalement, cet arrêt du traitement devrait être de plus d'une semaine, et davantage encore si les taux mesurés sont limités.

L'interprétation est difficile chez le très jeune enfant, en raison de la rareté des données sur les valeurs de référence chez l'enfant. Le C4 n'est pas un bon témoin chez les très jeunes, les normales sont dispersées pour les faibles valeurs par rapport aux normales mesurées chez l'adulte [26].

Les données semblent montrer que le taux et l'activité fonctionnelle du C1 INH sont abaissés de 30 à 50 % par rapport au nouveau-né normal (analyse sur sang du cordon) [27]. Chez l'enfant de moins d'un an, un taux faible de C1 INH (inférieur à 30 % de la valeur moyenne chez l'adulte) confirme le diagnostic d'OANH. Cependant, le diagnostic ne peut être exclu chez un enfant de moins d'un an, même en cas de normalité du taux et de l'activité fonctionnelle du C1 INH. Dans ce cas, les examens doivent être répétés après l'âge d'un an.

Il apparaît que les erreurs de diagnostic sont fréquentes, avec notamment un diagnostic discutable dans 11 cas sur 42 revus récemment [28]. Les cas confirmés ou modifiés doivent être réexaminés pour confirmer la validité du diagnostic. En présence d'une baisse du taux ou de l'activité fonctionnelle du C1 INH avec normalité de la fraction C4, le diagnostic d'OANH doit être remis en question. Nous conseillons, dans ce type de cas, de redoser le C1 INH avec une autre technique (niveau de preuve 4). Les tests génétiques ne sont pas indiqués en routine à l'heure actuelle, mais dans certaines circonstances un tel test peut être utile si on y a accès. Lorsque le diagnostic est certain, le C4 et le taux et l'activité fonctionnelle du C1 INH sont sans doute utiles pour surveiller l'effet du traitement.

Prise en charge

Prévention

La prise en charge des patients atteints d'un déficit en C1 INH doit couvrir leurs besoins à long terme, à court terme, et en crise. Il est important, dans la prise en charge générale de ces patients, de rechercher les facteurs déclenchants et de les traiter lorsque cela est possible.

Les infections dentaires et autres foyers infectieux, qui peuvent activer le complément, doivent être recherchés et traités [29,30]. L'éradication de *Helicobacter pylori* peut être bénéfique [31,32] (niveau de preuve 3). Les patients et leur généraliste doivent savoir que les infections doivent être traitées rapidement.

Les recommandations concernant la contraception et le traitement hormonal substitutif doivent insister sur la nécessité d'éviter les œstrogènes (voir plus loin « Situation particulière - contraception »). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) doivent également être évités en raison de leur effet sur la voie de la kallikréine-bradykinine [33]. L'OANH comme l'OANA peuvent se manifester pour la première fois après un traitement par IEC ou par œstrogènes [34,35] (niveau de preuve 3). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent aussi déclencher un angio-œdème chez des patients normaux [36,37], bien qu'ils soient tolérés par la majorité des patients ayant développé cette pathologie sous IEC [38]. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence dans les cas de déficit en C1 INH. Les bêta-bloquants ou les diurétiques

doivent être considérés comme le traitement de première intention de l'hypertension chez les patients atteints de déficit en C1 INH. Il n'y a pas d'éléments en faveur ou en défaveur de l'utilisation de la méthildopa dans le traitement de l'hypertension chez ces patients.

Les crises sont plus fréquentes au moment de stress physiologique ou psychologique, et on peut donc limiter les traitements prophylactiques à ces périodes, ce qui permet de réduire les effets indésirables. Néanmoins, certains patients ont besoin d'une prophylaxie à long terme, intermittente ou continue.

La mise en route du traitement devrait faire l'objet d'une décision commune entre le médecin et le patient. Elle doit être fixée en fonction de la sévérité des crises, de leur fréquence et de l'éventuelle mise en jeu du pronostic vital. Ces éléments, joints aux caractéristiques du patient, doivent permettre la mise au point d'un plan de traitement adapté.

Prophylaxie à long terme

Le traitement de chaque patient doit être guidé par la sévérité de la maladie. Les crises fréquentes d'angio-œdème périphérique (extrémités, tronc) bien que désagréables et gênantes, ne sont pas dangereuses et n'imposent pas forcément une prophylaxie à long terme (sauf si le patient estime en avoir besoin). Cependant, l'administration à titre prophylactique d'antifibrinolytiques (acide tranexamique [39] ou acide epsilon-aminocaproïque (EACA, non autorisé au Royaume-Uni) [40]) et/ou d'androgènes à activité modérée de synthèse (danazol [41–43] ou stanozolol [43–46]), s'est révélée utile parce que cela réduit la fréquence ou la sévérité des crises (niveau de preuve 2/3). D'autres androgènes (méthyltestostérone [47], fluoxymestérone [48] et oxymétholone [48,49]), peuvent être utilisés chez les hommes adultes (niveau de preuve 3). Les dérivés non alkylés en 17-alpha, comme la nandrolone, sont inefficaces et ne devraient pas être utilisés [43].

Pour les sujets qui souffrent d'épisodes périphériques mineurs, on peut mettre en place un traitement progressif, en commençant de préférence par l'acide tranexamique avant les androgènes à activité modérée. Un traitement d'entretien doit être envisagé chez tout patient ayant présenté plus d'un épisode de douleurs abdominales sévères en un an, ou des œdèmes de la face ou du cou, ou des œdèmes périphériques ou génitaux fréquents, ou ayant eu besoin de concentré plus d'une fois par an. Il est survenu des épisodes mortels chez des patients qui n'avaient eu auparavant que des crises bénignes ou légères [50] (niveau de preuve 2).

Antifibrinolytiques

Les antifibrinolytiques inhibent l'activation du plasminogène, ce qui « économise » l'utilisation du C1 INH. Ils réduisent le nombre et la fréquence des crises [19], mais ne sont pas aussi efficaces que les androgènes à activité modérée [40] (niveau

de preuve 2). Leurs effets indésirables sont les nausées, les vertiges, la diarrhée, l'hypotension orthostatique, la fatigue et les crampes musculaires, avec élévation des concentrations d'enzymes musculaires [1,39,40,51–53] (niveau de preuve 2/3), et ils posent le problème théorique du risque de formation de caillots et d'épisodes thrombotiques [18]. Cependant, des publications récentes ont montré que ces effets indésirables sont moins fréquents qu'on ne le pensait ; l'utilisation à long terme de ces produits dans les ménorragies n'a pas révélé d'augmentation de la formation de thrombus [53]. La découverte de tumeurs de la rétine et du foie chez les animaux expérimentaux après utilisation prolongée de l'acide tranexamique [18] a limité l'emploi de ce produit aux États-Unis [15], mais pas en Europe [54,55]. Bien qu'un effet tératogène de l'EACA ait été évoqué à la phase de développement embryonnaire [18,56], ce produit est utilisé aux États-Unis [57], a été utilisé chez l'enfant [58] et, étonnamment, a été recommandé pendant la grossesse [59].

On peut commencer par une dose initiale de 1–1,5 g d'acide tranexamique jusqu'à deux ou trois fois par jour [60], selon la sévérité de la maladie, en réduisant la dose à 0,5 g une ou deux fois par jour quand les crises cèdent. Chez l'enfant, la dose doit être ajustée (voir tableau 3). La diarrhée peut constituer un effet indésirable restrictif. Les patients doivent être avertis de cette éventualité et, si nécessaire, la dose sera ajustée en fonction des effets indésirables (niveau de preuve 4).

Bien qu'il n'y ait aucune preuve d'un effet tératogène dans les études chez l'animal, nous recommandons d'éviter autant que possible l'emploi de l'acide tranexamique pendant la grossesse. Le *British National Formulary (BNF)* recommande de pratiquer régulièrement des examens oculaires et des tests de fonction hépatique (TFH), mais reconnaît que les données justifiant cette attitude sont minimales. Nous recommandons un examen du fond d'œil une fois par an, en adressant le patient au spécialiste s'il apparaît des symptômes, et des TFH tous les six mois.

Androgènes à activité modérée

Les androgènes à activité modérée augmentent la biosynthèse de beaucoup de protéines, et activent notamment la production hépatique de C1 INH [18]. On utilise le plus souvent le danazol, le stanozolol et l'oxandrolone. Leurs effets indésirables, qui sont dépendants de la dose, sont la prise de poids, la virilisation, les douleurs et crampes musculaires, les céphalées, la dépression, la fatigue, les nausées, la constipation, les règles irrégulières et des perturbations de la fonction hépatique [46,61,62] (niveau de preuve 3). Le ralentissement de la croissance chez l'enfant [63–65] est la principale contre-indication à leur emploi dans ce groupe de patients. Les androgènes peuvent provoquer une masculinisation du fœtus féminin [66,67] et sont donc contre-indiqués pendant la grossesse. Les androgènes, surtout ceux qui sont alkylés en 17- α , peuvent avoir des effets indésirables hépatiques comme l'ictère cholestatique

[68], la péliose hépatique [69] et l'adénome hépatocellulaire [70–73]. L'observation d'adénomes hépatocellulaires apparus dans des cas de déficit en C1 INH sous prophylaxie à long terme par le danazol a suscité des inquiétudes [74] (niveau de preuve 3). Une dose de danazol de 200 mg une ou deux fois par jour suffit en général chez l'adulte pour prévenir les crises dans 80 % des cas [7] (niveau de preuve 2). Du fait des grandes différences individuelles dans cette pathologie, la posologie doit être adaptée aux besoins de chacun et on peut avoir besoin de doses allant jusqu'à 400 mg deux fois par jour. En revanche, une fois le contrôle des symptômes obtenu, beaucoup de patients restent stables à des doses qui peuvent descendre jusqu'à 100 mg trois fois par semaine. Quand on dispose de stanozolol, on peut l'utiliser à une dose allant jusqu'à 5 mg une ou deux fois par jour [46]. Pour faciliter une adaptation précise de la posologie, un comprimé à 2 mg a été mis sur le marché. Le stanozolol n'est disponible au Royaume-Uni que par importation et sur prescription nominative. La posologie recommandée chez l'adulte pour l'oxandrolone est de 2,5 mg à 20 mg en deux à quatre prises [75]. Là encore, les doses doivent être adaptées en fonction des besoins individuels. L'association d'acide tranexamique et d'androgènes à activité modérée peut être bénéfique dans certains cas.

Chez certains patients, hommes ou femmes, les androgènes à activité modérée à la dose prescrite ont des effets indésirables gênants, voire inacceptables. Il est important d'expliquer les avantages et inconvénients du traitement, de discuter à fond avec le patient des effets indésirables possibles, et de surveiller régulièrement qu'ils restent acceptables.

Prophylaxie à long terme par le C1 INH

Une prophylaxie à long terme par le C1 INH peut être nécessaire lorsque l'acide tranexamique ou les stéroïdes ne sont pas efficaces, pas tolérés ou contre-indiqués, par exemple en cas de maladie thrombo-embolique sous-jacente ou pendant la grossesse. Avant de recommander un traitement régulier, il convient d'optimiser l'accès au C1 inhibiteur en cas de crises aiguës, en mettant si nécessaire en place une formation au traitement à domicile. Dans les cas exceptionnels où cette approche n'assure pas un contrôle suffisant des symptômes, il peut être nécessaire d'en venir à des perfusions régulières de C1 INH, à raison de 500 à 1 000 U deux fois par semaine.

Prophylaxie à court terme

La prophylaxie à court terme avant intervention chirurgicale est le troisième aspect du traitement de ces patients. En cas d'intervention chirurgicale ou dentaire planifiée, on peut administrer une perfusion de concentré de C1 INH jusqu'à 24 h avant [25], ou juste avant, selon les circonstances particulières [55,76]. Il est impossible de prévoir les besoins

Tableau 3. Résumé du traitement. Le traitement de chaque patient doit être guidé par la sévérité de sa maladie et donc adapté aux besoins individuels. On trouvera ci-dessous un guide posologique et un résumé des conseils donnés dans le texte

Intervention	Traitement	Posologie (adulte)	Posologie (enfant)	Tests de surveillance
Prophylaxie à long terme	Androgènes à activité modérée	Danazol 200 mg une ou deux fois par jour ; jusqu'à 400 mg/jour dans < 20 % des cas Stanozolol jusqu'à 5 mg une ou deux fois par jour Oxandrolone 2,5–20 mg en 2 à 4 fois par jour (utiliser la dose d'entretien efficace la plus faible, envisager un traitement un jour sur deux ou 2 fois par semaine)	[Seulement si indiqué (très rare), voir texte] Danazol 100–200 mg/jour (utiliser la dose d'entretien efficace la plus faible, envisager un traitement un jour sur deux ou 2 fois par semaine)	Tous les six mois : tests de fonction hépatique Tous les ans : bilan lipidique Tous les 2 ans : échographie hépatique (annuelle après 10 ans de traitement)
	Acide tranexamique	Dose de départ 1–1,5 g 2–3 fois par jour, puis diminution à 0,5 g une ou deux fois par jour	1–2 g par jour ; la posologie est fonction de l'âge et de la taille ; le plus souvent 50 mg/ kg/jour (utiliser la dose d'entretien efficace la plus faible, envisager un traitement un jour sur deux ou 2 fois par semaine)	Tous les six mois : tests de fonction hépatique
Prophylaxie à court terme (par exemple pour soins dentaires)	Concentré de C1 inhibiteur	500–1500 U jusqu'à 24 h avant l'intervention	< 10 ans 500 U, > 10 ans 1 000 U jusqu'à 24 h avant l'intervention	
	Androgènes à activité modérée	Danazol 100–600 mg/jour de 5 jours avant à 48 h après l'intervention Stanozolol 2–6 mg/jour de 5 jours avant à 48 h après l'intervention	Danazol 300 mg/jour de 5 jours avant à 48 h après l'intervention	
	Acide tranexamique	1 g quatre fois par jour pendant 48 h avant et après l'intervention	500 mg quatre fois par jour pendant 48 h avant et après l'intervention	
Traitement d'urgence pour crise aiguë	Concentré de C1 inhibiteur	500–1 500 U ; nouvelle perfusion et reconsidération du diagnostic si les symptômes persistent > 2 h	< 10 ans 500 U, > 10 ans 1 000 U	Initialement : Tests de fonction hépatique, virologie hépatique
	Androgènes à activité modérée	Danazol jusqu'à 1 g/jour Stanozolol jusqu'à 16 mg/jour		
	Acide tranexamique	1 g quatre fois par jour pendant 48 h		
	Plasma frais congelé	2 unités (uniquement si on ne dispose pas de concentré de C1 INH)		Initialement : Tests de fonction hépatique, virologie hépatique
	Soulagement de la douleur	Selon les besoins		
Grossesse	Androgènes à activité modérée	Contre-indiqués		
	Acide tranexamique	À utiliser avec prudence		
	Concentré de C1 inhibiteur	Traitement d'urgence comme ci-dessus. Les cas sévères peuvent imposer un traitement substitutif régulier		

d'un patient donné dans ce type de situation ; la masse corporelle et les besoins antérieurs seront des paramètres utiles. En général, une perfusion de 1 000 U de concentré doit suffire pour la plupart des soins dentaires et la plupart des

interventions chirurgicales planifiées chez l'adulte, mais les besoins peuvent varier de 500 à 1 500 U. Une dose supplémentaire peut être nécessaire, en particulier en cas d'infection postopératoire.

Une autre solution consiste à administrer des antifibrinolytiques ou des androgènes à activité modérée à partir de 5 jours avant l'intervention et pendant les deux jours suivants [54]. Il n'existe pas de données comparant l'efficacité du concentré à celle des androgènes à activité modérée dans ce contexte. L'acide tranexamique a été utilisé à la dose de 4 g/jour (1 g quatre fois par jour) chez l'adulte [77,78] ou de 2 g/jour (500 mg quatre fois par jour) chez l'enfant [55], de 48 h avant à 48 h après l'intervention. Il semble cependant que, lorsque le concentré n'est pas utilisé, la plupart des auteurs préfèrent les androgènes à activité modérée, même chez l'enfant [18,54], à la dose de 100–600 mg/jour pour le danazol ou de 2–6 mg/jour pour le stanozolol, de 5 jours avant à 48 h après l'intervention [1,18,46,54]. Voir plus loin « Soins dentaires », pour plus de précisions sur les soins dentaires.

Détention de concentré de C1 INH par le patient

Tous les patients atteints d'un déficit en C1 INH devraient avoir la possibilité de détenir du C1 INH à domicile, à dose suffisante pour traiter une urgence laryngée, car 50 à 75 % des patients ont un jour ou l'autre une crise menaçant le pronostic vital [1,79].

Un audit britannique a montré que la détention à domicile permettrait de réduire le nombre des effets indésirables évitables [80] (niveau de preuve 2). Pour que cette mesure soit efficace, il est essentiel de disposer d'une bonne liaison avec un service d'urgences et d'un plan de soins.

Détention à domicile – administration par le patient

La gestion de l'administration de concentré de C1 INH par le patient a besoin d'être standardisée. Les recommandations jointes (adaptées des principes TRIC pour le traitement à domicile et le traitement à domicile du déficit en C1 INH, St Bartholomew's Hospital) sont présentées en tant que modèle des principes à mettre en œuvre avant la mise en route d'un traitement à domicile (voir tableau 4).

Le traitement à domicile implique de délivrer le concentré et d'assurer une formation à tous les patients concernés (voir tableau 5). Cette solution fournit un moyen rapide, pratique et probablement sûr de prise en charge des crises aiguës d'angio-œdème [80]. C'est particulièrement intéressant lorsque l'accès à des soins d'urgence est difficile par manque de moyens ou pour raisons géographiques.

Il se pose néanmoins plusieurs questions de sécurité. Il faut pouvoir conserver le produit au froid, même s'il est rassurant de constater que l'expérience a montré que le produit reste efficace pendant de nombreux mois s'il est conservé dans des conditions non optimales (par exemple, 6 mois à 25°C) (niveau de preuve 4). Tout récemment, une nouvelle formulation a été soumise à une série de tests de conservation à température ambiante et a fait preuve d'une bonne stabilité à long terme [81]. L'expérience acquise avec le C1 INH montre que les effets indésirables sont

Tableau 4. Recommandations sur le programme de traitement à domicile, adaptées des Principes TRIC pour le traitement à domicile et le traitement à domicile des déficits en C1 INH, St Bartholomew's Hospital. L'immunologiste consultant/spécialiste désigné et l'infirmière spécialisée en immunologie (ou l'équipe dûment accréditée pour le traitement à domicile) évalueront l'aptitude d'un sujet à entrer dans le programme en se fondant sur les éléments suivants

Critères d'entrée dans le programme

- Déficit prouvé en C1 inhibiteur
 - L'utilisation du traitement prophylactique et son observance par le patient doivent être optimales
 - Pour entretenir la maîtrise de la technique de perfusion, le patient doit normalement avoir besoin d'une perfusion de C1 INH au moins tous les 3 mois
 - Le patient doit être motivé à respecter le programme de traitement à domicile et tout ce que cela implique, et accepter d'être responsable de l'administration de son traitement. Un consentement éclairé confirmant cette volonté doit être obtenu par écrit avant la mise en route du programme
 - Le patient doit être conseillé sur les risques infectieux liés aux produits sanguins. Il doit faire preuve d'une bonne compréhension de ces risques et donner par écrit son consentement éclairé au traitement
 - Le patient doit avoir un partenaire volontaire pour participer au programme de traitement à domicile, personne qui sera présente lorsque le traitement est nécessaire
 - La confirmation écrite d'une assistance au traitement à domicile doit obtenir l'accord du généraliste du patient, notamment pour l'assistance en cas d'urgence ou d'une solution agréée de traitement en urgence
 - Le patient doit avoir accès au téléphone quand il s'administre le traitement
 - Le patient doit avoir un bon abord veineux
 - Le patient doit accepter d'appeler une ambulance s'il ne parvient pas à se poser la perfusion lorsque le concentré est nécessaire
 - Dans la plupart des cas, le traitement à domicile n'est pas utilisé pour les enfants (voir la section « concentré de C1 inhibiteur chez l'enfant »)
-

très rares. Les programmes de traitement à domicile par immunoglobulines intraveineuses ont montré qu'il est possible de former les patients ainsi qu'une personne de son entourage ou un professionnel de santé à gérer à domicile en toute sécurité les perfusions et les événements indésirables. Les besoins du patient en C1 INH étant le plus souvent urgents, un traitement administré dans un service d'urgence hospitalier local ouvert 24h sur 24 doit rester une option. Les patients et leurs soignants doivent être encouragés à utiliser cette option si nécessaire. Il faut également entretenir la compétence du patient pour l'administration des perfusions à domicile. On pourra le faire avec des perfusions d'essai (avec du sérum salé) et des séances de formation à intervalles réguliers.

Aucun traitement à domicile ne doit être entrepris sans un protocole bien détaillé (tableaux 4 et 5). Partout où il en existe, les programmes de traitement à domicile doivent

Tableau 5. Le programme de formation au traitement à domicile

Doit porter sur les points clés suivants :

- Bonne utilisation du concentré
- Lavage des mains
- Asepsie
- Fourniture et stockage du concentré et du matériel
- Préparation du matériel pour l'administration du concentré
- Vérification du produit : dosage, date de péremption
- Démonstration de la technique de reconstitution de la solution
- Canulation avec aiguille papillon (à ailettes)
- Prélèvement de sang avant injection/perfusion
- Administration de l'injection/pose et surveillance de la perfusion
- Prise en charge des effets indésirables
- Formation à l'injection automatique d'adrénaline (pour le traitement d'une réaction anaphylactique à la perfusion)
- Elimination du matériel
- Documentation, par exemple, relever le numéro exact du lot de produit
- Preuves documentées de la formation et de la compétence du sujet
- Réception et surveillance des relevés de perfusion et autres documents pertinents, à la recherche de tout signe de difficultés
- Recherche des éventuels effets/réactions indésirables et prise des mesures appropriées
- Information de l'infirmière spécialisée ou de l'immunologiste de tous éléments pertinents concernant les soins et le traitement
- Respect du planning de consultations
- Contrôle annuel de la compétence du sujet à se faire lui-même injections et perfusions
- Relations entre le patient, son généraliste, son immunologiste, son pharmacien et les professionnels de santé concernés

automatiquement prévoir un contrôle de façon à évaluer la sûreté et l'efficacité d'un tel programme.

Détention à domicile – administration par personnel de soins

Un certain nombre de patients ne souhaitent pas s'administrer eux-mêmes le C1 INH, ou bien ils en sont incapables, ou ils ne réussissent pas. Dans ce cas, une alternative consiste pour le patient à conserver chez lui du concentré qu'il utilisera sous la surveillance d'un professionnel de santé, par exemple son médecin généraliste, le service local des urgences ou un service hospitalier où il consulte. Il a été démontré que la détention du produit réduit le temps passé par les malades à attendre une perfusion [80] (niveau de preuve 2). Tout programme de ce type doit être accompagné d'informations que le patient doit porter sur lui, et de conseils sur les stratégies permettant de se réapprovisionner en concentré.

Surveillance des effets indésirables du traitement

Acide tranexamique

Le BNF recommande que les patients sous traitement à long terme par l'acide tranexamique soient régulièrement soumis à un examen oculaire, mais note que cette recommandation

se fonde sur des preuves non satisfaisantes [60]. Le BNF recommande par ailleurs un contrôle régulier de la fonction hépatique (niveau de preuve 4).

L'emploi de l'acide tranexamique est contre-indiqué dans la maladie thrombo-embolique active. Ainsi, s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de maladie thrombo-embolique, nous suggérons de faire un dépistage de la thrombophilie avant de commencer le traitement (niveau de preuve 4).

Androgènes à activité modérée

Des tests de fonction hépatique doivent être effectués tous les 6 mois ; comme l'acide tranexamique, les androgènes à activité modérée peuvent tous deux provoquer des anomalies. Le danazol et les autres androgènes à activité modérée affectent le métabolisme lipidique et majorent donc le risque de maladie cardio-vasculaire. Il faut donc faire un bilan lipidique au moment du diagnostic. Un bilan lipidique à jeun n'est nécessaire que lorsque le dépistage initial est anormal. Par la suite, nous recommandons un contrôle après 6 mois et un an. Si la dose d'androgènes à activité modérée n'est pas augmentée, s'il n'y a pas de modification du poids ou du régime alimentaire, et si les lipides sont stables après 12 mois, un contrôle annuel suffit par la suite (niveau de preuve 4).

Échographie hépatique

L'observation d'adénomes hépatocellulaires apparus chez des patients atteints d'un déficit en C1 INH et sous prophylaxie à long terme par le danazol [74] (niveau de preuve 3) a montré qu'un contrôle échographique pourrait être utile. Jusqu'à présent, il n'y a pas de données permettant de mesurer l'ampleur du problème ou de fixer la fréquence des contrôles nécessaires.

Le danazol et d'autres stéroïdes alkylés en 17-alpha entraînent une augmentation du risque de peliose hépatique et d'adénome hépatique [82]. Pour tous les patients prenant régulièrement ou fréquemment des androgènes à activité modérée, nous recommandons une échographie initiale, à répéter tous les deux ans ou tous les ans chez les patients traités depuis plus de 10 ans. Cette recommandation se fonde sur des opinions d'experts (niveau 4) [74,83–85].

Traitement d'urgence

Le traitement des crises à la phase aiguë dépend de leur sévérité. Les épisodes qui se limitent à des œdèmes périphériques n'exigent en général pas de traitement, mais le stanozolol (jusqu'à 16 mg/jour [86]) ou le danazol (jusqu'à 1 g/jour) donnés tôt après le début d'une crise peuvent en réduire la durée. L'atteinte des voies aériennes supérieures s'installe en général lentement, mais il a été signalé des cas d'évolution en 20 minutes [50] ; l'altération de la voix et la dysphagie traduisent un haut risque d'obstruction totale des

voies aériennes. Devant toute suspicion d'atteinte des voies aériennes, le concentré de C1 INH doit être administré rapidement. La dose nécessaire est variable selon les sujets, fonction de la masse corporelle et de l'état du patient. Lorsqu'il y a menace pour le pronostic vital, nous recommandons une dose de 1 000–1 500 U. Dans les autres cas, une dose de 500–1 000 U est le plus souvent suffisante. L'administration de concentré de C1 INH réduit la durée des crises d'un tiers environ, et réduit de moitié le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes [25].

Pour les crises aiguës d'œdème abdominal, un traitement antalgique adapté doit être administré. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utiles contre les douleurs abdominales. Si la crise est sévère, on perfusera du concentré de C1 INH à la même dose que ci-dessus. En agissant rapidement, on préviendra les douleurs évitables et on réduira la perturbation de la vie du patient. Le patient devra être placé sous surveillance étroite jusqu'à ce que les symptômes commencent à céder. Le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes après perfusion de concentré est de 0,5 à 1,5 h, avec résolution complète en 24 h [25]. Si les symptômes persistent à forte intensité 2 h après la perfusion, on fera une nouvelle administration de concentré de C1 INH et il conviendra d'envisager d'autres diagnostics.

Le concentré de C1 INH est disponible partout en Europe. On le trouve depuis le début des années 1980 [87] et son efficacité a été démontrée dans des séries de cas et dans un essai contrôlé [76,88,89] (niveau de preuve 2). Si l'on ne dispose pas de concentré, on peut utiliser du plasma frais congelé (PFC) ou du plasma traité par solvant détergent (niveau de preuve 3), bien que cela puisse aggraver les symptômes à la phase aiguë [15,18,56] en raison de la présence à fortes concentrations de fractions du complément. Un plasma traité par solvant/détergent (Octaplas, Octapharma AG, Vienne, Autriche) a été évalué en vue d'une utilisation dans l'OANH, mais il n'existe que peu de données d'efficacité [90].

Il n'y a pas d'essais randomisés comparant le plasma au concentré de C1 INH ou au placebo. Le risque de transmission d'agents infectieux est sans doute majoré avec le plasma [91,92]. Le plasma ne constitue donc pas une alternative acceptable lorsque la nécessité d'un traitement d'urgence est prévisible.

L'adrénaline est utilisée pour traiter l'angio-œdème et l'hypovolémie liés aux réactions d'hypersensibilité de type 1. Dans le contexte de l'OANH, il n'y a guère d'arguments pour penser qu'elle soit efficace par rapport aux autres traitements.

Nouvelles perspectives thérapeutiques

De nouveaux inhibiteurs du système fibrinolytique, comme le DX88 (Dyax Corp., Cambridge, Massachusetts, USA), un inhibiteur de la kallikréine, et Picatibant (Jerini AG, Berlin, Germany), un inhibiteur du récepteur B2 de la bradykinine, paraissent prometteurs dans le traitement du déficit en C1

INH [93] et les essais commencent. Un inhibiteur de C1 recombinant (Pharming Group NV, Leiden, Pays-Bas) a été développé et des essais devraient paraître dans un futur proche [94].

Situations particulières

Grossesse et accouchement

Le traitement de la maladie pose des problèmes particuliers pendant la grossesse. Parmi les publications existantes, quelques cas font état d'une aggravation de la maladie [95] (niveau de preuve 3), mais peu d'auteurs lui attribuent un déclenchement prématuré du travail ou des enfants mort-nés [96,97]. Dans une série de 25 grossesses chez des femmes touchées par la maladie, seules deux ont eu une augmentation de la fréquence des crises et cette augmentation n'était due à l'accouchement dans aucun des deux cas [18] (niveau de preuve 2). Idéalement, tous les traitements prophylactiques devraient être interrompus pendant la grossesse et si possible avant même la conception. Point important, les androgènes à activité modérée sont contre-indiqués pendant la grossesse [98]. Si une prophylaxie s'impose, on peut utiliser l'acide tranexamique, avec prudence. L'acide tranexamique traverse le placenta, mais rien n'indique qu'il soit tératogène. De plus, on n'observe pas d'augmentation de la fréquence des événements thrombo-embolique [99] (niveau de preuve 2). Les crises sévères pendant la grossesse doivent être traitées avec du concentré, comme pour tout patient. Les cas sévères peuvent imposer un traitement substitutif régulier par le C1 INH.

Il existe peu d'arguments pour penser que les complications du déficit en C1 INH soient fréquentes lors de l'accouchement par voie basse. Les conséquences d'une crise pendant l'accouchement peuvent être graves. Le cas de chaque patiente doit être discuté avec l'obstétricien, en prenant en compte le risque obstétrical (femme primipare, par exemple), l'anamnèse de son déficit en C1 INH et le point de vue de la patiente. L'attitude la plus sûre paraît consister en l'administration d'une perfusion de 500–1 000 U de C1 INH avant l'accouchement [100]. Dans une grossesse à faible risque sans traitement préalable par le concentré de C1 INH, nous recommandons que le C1 INH soit à portée de main dans la salle d'accouchement. On peut observer un œdème local de la vulve et des points de perfusion, mais cela ne demande pas de traitement sauf si une obstruction urétrale pose problème [21]. Si on entreprend une césarienne, on préférera l'analgésie régionale à l'intubation endotrachéale, afin d'éviter un traumatisme laryngé [101] (niveau de preuve 3). Dans tous les cas, le clinicien doit considérer la période du postpartum comme étant celle où le risque de crises aiguës est le plus élevé.

Contraception

Les œstrogènes doivent être évités chaque fois que possible. Les associations contraceptives œstro-progestatives exacerbent les

symptômes dans l'OANH [102,103] (niveau de preuve 3). Une récente étude a montré que les crises sont plus fréquentes sous œstrogènes dans plus de 60 % des cas d'OANH de type I et III [20] (niveau de preuve 2). D'une manière générale, on donne la préférence aux pilules uniquement progestatives, comme le lévonorgestrel. La progestérone exerce peut-être un léger effet protecteur. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation et la sûreté des dispositifs intra-utérins.

Soins dentaires

Les traumatismes peuvent déclencher un œdème aigu chez les patients atteints d'un déficit en C1 INH. C'est pourquoi les soins dentaires comportent le risque de déclencher une crise. Des crises laryngées fatales ont été rapportées après extraction dentaire [88]. Mais ces crises sont imprévisibles. Des soins complexes peuvent être menés à bien sans complication alors que des gestes mineurs peuvent parfois déclencher une crise [104].

Tous les patients doivent être prévenus de l'augmentation du risque de crise dans les 36 h suivant une intervention dentaire et doivent pouvoir accéder rapidement à un traitement substitutif par C1 INH en cas de crise [105], qu'ils aient ou non reçu un traitement préventif. Les recommandations pour la prophylaxie doivent tenir compte de l'intervention dentaire envisagée et des réactions antérieures du patient.

Le danazol, le concentré de C1 INH et le PFC ont tous été recommandés pour la prévention [88,104,106]. Nous pensons que la correction du déficit par le C1 INH doit être préférée pour les interventions dentaires les plus invasives (extractions par exemple). Cette solution est plus physiologique que le traitement par les androgènes à activité modérée et elle est plus sûre pour atteindre avec fiabilité des taux normaux de C1 INH. De plus, l'utilisation du C1 INH permet d'écarter tous les doutes éventuels quant à l'observance des traitements par stéroïdes anabolisants (niveau de preuve 4).

Voyages

Les conseils suivants sont tirés de ceux que donne la Primary Immunodeficiency Association (PIA) aux patients atteints d'OANH pour les voyages au Royaume-Uni et à l'étranger. On en trouvera d'autres sur son site web [<http://www.pia.org.uk>]. Ils se divisent en deux grandes catégories : conseils généraux d'ordre administratif et conseils relatifs au traitement d'urgence.

Conseils généraux

Portez un bracelet d'alarme médicale. Procurez-vous le formulaire E111 à votre centre de sécurité sociale si vous voyagez en Europe. Souscrivez une assurance voyage qui couvre l'OANH. Parlez de la situation avec votre spécialiste, longtemps à l'avance, pour obtenir des conseils sur les

médicaments et le traitement d'urgence. Une lettre de médecin sera exigée pour pouvoir passer les contrôles d'aéroport avec du C1 INH. Les médicaments doivent être déclarés au contrôle des bagages et transportés en bagage à main dans un emballage conservant le froid.

Conseils pour les cas d'urgence

Portez sur vous une lettre d'un spécialiste donnant les instructions à suivre pour le traitement en urgence et un numéro de téléphone accessible 24 h sur 24 pour conseils (ce document doit être traduit en cas de voyage à l'étranger). Lorsqu'ils voyagent loin de chez eux, tous les patients atteints d'un OANH devraient conserver avec eux, en plus du traitement usuel, une dose de C1 INH à utiliser en cas d'urgence.

Enfants

Des crises sont observées pendant l'enfance chez la plupart des patients [18,107]. Bien que le diagnostic ne soit porté en général que pendant la deuxième ou troisième décennie de la vie [18,108,109], il est reconnu que 50 % à 75 % des patients ont eu leur première crise avant l'âge de 12 ans. Les données du plus important groupe de patients étudié (plus de 340 patients de 120 familles différentes) et suivi pendant plus de 20 ans [1,4,7,54,110] confirment que près de 40 % de ces enfants ont eu leurs premiers symptômes avant l'âge de 5 ans et 75 % avant 15 ans. Les données d'études plus courtes sur des enfants ne font que confirmer que la plupart ont eu leurs premiers symptômes dans la petite enfance, avant l'âge de 6 ans [58,111]. Certains patients peuvent avoir leurs premiers symptômes encore plus tôt, avant 1 an [27,110,112,113]. Les crises chez l'enfant sont en général moins fréquentes et moins sévères que chez l'adulte, sauf pour les coliques abdominales récidivantes qui se voient chez 40 à 80 % des enfants [55,58,107].

Il est important de noter que les crises d'œdème laryngé peuvent survenir à tout âge et peuvent menacer le pronostic vital [79]. C'est pourquoi, surtout lorsqu'il existe des antécédents familiaux, les enfants doivent être dépistés tôt. Il existe peu de données confirmant les valeurs normales des taux de C1 INH chez les très jeunes enfants. Dans ce cas, nous recommandons de doser à la fois le C4 et le C1 INH pour confirmer le diagnostic.

Prophylaxie à long terme des crises chez l'enfant

C'est une question relativement peu explorée [58,111] et la plupart des références considèrent que l'utilisation des antifibrinolytiques et des androgènes n'est pas recommandée en raison des effets secondaires graves de ces médicaments [25,76].

Les crises sévères de déficit en C1 INH, mettant en jeu le pronostic vital, sont moins fréquentes dans l'enfance mais

Tableau 6. Considérations essentielles sur la prophylaxie à long terme du déficit en C1 INH chez l'enfant

Quatre crises par an imposant éventuellement une hospitalisation, les perfusions ne devant pas être considérées à la légère
L'utilisation d'androgènes à activité modérée n'est pratiquement jamais indiqué en prophylaxie à long terme avant la puberté

elles existent. Bien que des revues antérieures aient indiqué que la prophylaxie est rarement nécessaire chez l'enfant [15,55], cette notion est en train d'évoluer à mesure qu'on acquiert l'expérience de l'acide tranexamique. Une prophylaxie à long terme se justifie non seulement chez les enfants sévèrement touchés (crises d'œdème laryngé et/ou crises récidivantes fréquentes – plus d'une tous les trois mois – de douleurs abdominales responsables de souffrance et d'invalidité). Dans ce cas, les fibrinolytiques sont préférés aux androgènes [54,58,111]. La dose minimale efficace d'antifibrinolytiques ou d'androgènes utilisés en prophylaxie à long terme doit être déterminée pour chaque sujet, indépendamment des concentrations sériques de C4 ou de C1 INH, et ajustée en fonction de la croissance. Les androgènes à activité modérée ne sont pratiquement jamais indiqués à titre préventif chez l'enfant et, si l'acide tranexamique est inefficace, il faut envisager des perfusions régulières de concentré de C1 INH (tableau 6).

Androgènes à activité modérée

Les androgènes à activité modérée augmentent le risque de virilisation, de puberté précoce, d'accélération de la fusion osseuse avec limitation de la croissance en taille, de troubles hépatiques, d'athérogenèse et de troubles du comportement. L'utilisation de danazol chez l'enfant [114,115], et en particulier son effet potentiel sur le développement, est une question préoccupante même quand le traitement est appliqué avec prudence [116,117]. Il est très important de se limiter à la dose minimale efficace, dans le cadre d'une administration intermittente [118]. Les androgènes à activité modérée peuvent être utiles chez l'enfant en cas de crises abdominales fréquentes (plus d'une par mois). Dans ce cas, ces produits doivent être utilisés aussi brièvement que possible et à la dose efficace la plus faible possible. Il est recommandé de cesser le traitement rapidement et de le mener en collaboration avec un pédiatre.

Les patients atteints d'OANH et traités à long terme par le danazol ont théoriquement une augmentation du risque d'artériosclérose. Il y a augmentation du risque d'hypertension artérielle [83,119] et on a observé que le traitement à long terme par les androgènes fait baisser la concentration des lipoprotéines de haute densité [15,120–122].

Antifibrinolytiques chez l'enfant

L'acide tranexamique à la dose de 50 mg/kg/jour [54] ou de 1,5 g/jour [52,55] a été utilisé à long terme avec des

résultats favorables similaires et sans effets indésirables. L'administration à long terme d'EACA à hautes doses (12–24 g/jour) chez l'enfant s'est accompagnée d'effets indésirables dans tous les cas, mais quand la dose a été ajustée aux besoins de chacun (6 g/jour et 12 g/jour respectivement pour les enfants de moins de 11 ans et de plus de 11 ans), le contrôle des symptômes est resté satisfaisant sans effets indésirables désagréables [58].

On a fait l'hypothèse que l'utilisation prolongée d'antifibrinolytiques pourrait, en inhibant la plasmine, prédisposer à l'artériosclérose [58,123]. C'est particulièrement important s'il faut mettre en route une prophylaxie à long terme pendant l'enfance car le traitement peut être nécessaire pendant plusieurs dizaines d'années.

Concentré de C1 inhibiteur chez l'enfant

Le concentré de C1 INH a été utilisé avec succès en traitement substitutif de longue durée chez des adultes sélectionnés [124], et une étude contrôlée en double aveugle a montré qu'il était supérieur à un placebo [76]. Dans un essai non contrôlé sur le suivi à long terme de 14 enfants atteints d'un déficit en C1 INH, les crises aiguës ont été traitées chez six enfants par une dose unique de 500 U de C1 INH (Immuno AG, Vienne, Autriche) en trente occasions distinctes. La progression de l'œdème facial et laryngé a avorté 30 à 60 minutes après la perfusion et cédé progressivement dans les 24 à 36 h suivantes. Il a fallu renouveler la dose au bout de 60 minutes en deux occasions seulement, parce que l'œdème laryngé continuait à progresser. Les concentrations de C1 INH et de C4, mesurées 12 et 24 h après la perfusion chez deux patients, ont augmenté comme prévu. L'intubation endotrachéale ou la trachéotomie n'a été nécessaire dans aucun cas, et il n'a pas été observé d'effets indésirables.

A partir des bénéfices cliniques observés chez ces patients, un traitement prophylactique à long terme par un concentré de C1 INH a été suggéré chez l'enfant [76], reprenant quelques propositions faites antérieurement [15,125]. Chez l'enfant, le traitement à domicile est difficile en raison des problèmes techniques posés par l'abord veineux. Cependant, il a été montré que la disponibilité de concentré à domicile réduit le délai d'accès à ce produit chez l'adulte [80] et la détention de concentré devrait avoir des effets bénéfiques similaires chez l'enfant [76,125,126]. Des recommandations doivent être données au patient pour qu'il demande traitement et assistance médicale dès les premiers signes d'une crise touchant les voies aériennes hautes. Les inconvénients de cette modalité de prise en charge sont le coût [117] et le risque de transmission virale. Bien qu'il n'y ait aucune preuve d'une transmission virale avec les produits pasteurisés actuels, la prudence s'impose quand on prescrit un produit sanguin, surtout à l'égard des infections émergentes.

Chez l'enfant, l'œdème abdominal peut être le principal symptôme d'appel d'une crise aiguë. Les nombreuses autres

causes de douleurs abdominales doivent être évoquées. Dans ces cas, le signe principal de l'œdème abdominal est une douleur abdominale sévère, en général accompagnée de vomissements, qui dure plusieurs heures et peut simuler une appendicite aiguë. Le traitement précoce des symptômes est efficace et peut éviter le recours à d'autres traitements. Il permet aussi éventuellement d'éviter une intervention chirurgicale inutile. La détention à domicile de concentré de C1 INH peut donc être bénéfique. Il est important de mettre en place un plan de prise en charge du patient, qui garantisse la détention d'une quantité suffisante et son remplacement immédiat après usage pour pouvoir faire face en cas de nouvelles crises. On se reportera au paragraphe « détention de concentré de C1 INH par le patient » pour plus de détails sur la détention de C1 INH à domicile.

La dose thérapeutique à détenir dépend de la taille de l'enfant et doit faire l'objet d'un accord avec le spécialiste.

Sécurité virale du concentré de C1 inhibiteur

Comme pour tout produit sanguin, la sécurité virale est toujours un sujet de préoccupation. Des cas de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) par des concentrés de C1 INH ne bénéficiant d'aucune inactivation virale, utilisés avant 1985 ont été publiés [110,127,128]. Plusieurs études ont confirmé la sécurité d'une étape de chauffage dans la production d'un concentré de C1 INH [25,76,128,129] et aucun cas de transmission du virus de l'immunodéficience humaine, du VHC ou du virus de l'hépatite G (VHG) n'a été rapporté dans ces études. Néanmoins, la surveillance des patients traités par concentré demeure essentielle [130] (voir tableau 7).

Le patient doit bénéficier d'une information sur le risque d'infection virale, l'efficacité du procédé de fabrication sur la sécurité, les risques comparés d'autres traitements et le risque encouru si l'angio-œdème laryngé n'est pas traité. Nous recommandons des schémas de surveillance avec dépistage avant traitement des hépatites B et C, dosage de l'alanine aminotransférase, et conservation du sérum et de l'ADN. Des tests de fonction hépatique semestriels sont recommandés après une perfusion de C1 INH. Les préparations de C1 INH recombinant permettraient d'éviter beaucoup de ces difficultés.

Par analogie avec les recommandations concernant les hémophiles [131], il faut envisager une vaccination des

patients non immunisés contre les hépatites A ou B et qui reçoivent des produits sanguins ou pourraient en avoir besoin. Noter que le vaccin contre l'hépatite A n'est pas autorisé chez l'enfant de moins de 1 an.

Le PFC est efficace dans le traitement des crises aiguës [132,133] et en prophylaxie à court terme [101,134, 135], mais il comporte un risque notable de transmission d'agents pathogènes, de réactions anaphylactoïdes, d'allo-immunisation et d'hypervolémie [15,25]. On recourt au PFC quand on ne dispose pas de C1 INH mais cette solution n'est pas acceptable quand un traitement d'urgence est prévisible ou en tant que traitement prophylactique [109,136,137].

Détail des moyens nécessaires

Diagnostic

Le diagnostic biologique doit être fait uniquement par un laboratoire agréé par le CPA collaborant avec un immunologiste.

Proximité du traitement

Faire en sorte que chaque région ait désigné des centres avec accès à un immunologiste et à une infirmière spécialisée. Les centres doivent avoir assez de patients et une expérience suffisante pour être capables, avec compétence, d'établir le diagnostic et de mettre au point des plans de prise en charge individuelle, des protocoles écrits et des feuilles de conseils destinés aux patients. Ces documents doivent comporter des conseils sur le lieu et la manière de trouver de l'aide en cas d'urgence, sur les tests à effectuer chez la famille et sur la prise en charge générale de la maladie. Une formation adaptée au traitement à domicile doit être proposée. Les patients éloignés seront surveillés localement par le dermatologue ou par tout autre médecin désigné, suivront les protocoles et en référeront au centre régional.

Information

Les patients devraient disposer d'informations écrites sur leur maladie, son traitement et les effets indésirables de celui-ci, et d'un plan permettant d'obtenir un traitement en urgence.

Formation à la perfusion

- Spécialiste d'immunologie ou équivalent pour gérer le programme de formation au traitement à domicile.
- Spécialiste d'immunologie ou équivalent pour faire la liaison avec les services d'urgences et les généralistes à propos du traitement des crises aiguës de déficit en C1 INH.
- Spécialiste d'immunologie ou équivalent pour jouer un rôle clé dans la poursuite de la formation et du soutien au

Tableau 7. Conseils d'utilisation du concentré de C1 INH

Le concentré de C1 INH doit être réservé aux crises d'œdème sévères avec risque d'atteinte des voies aériennes, pour les crises abdominales graves et aux formes non contrôlées de la maladie
Il faut surveiller régulièrement la fonction hépatique et le statut viral de ces patients et garder trace de toutes les perfusions
Les patients doivent être pleinement informés des risques potentiels et impliqués dans les décisions thérapeutiques
Il faut envisager la vaccination des patients non immunisés contre l'hépatite A ou B

patient, sur tous les aspects du programme de prise en charge de leur OANH.

- Soins d'urgence : urgences, généraliste et traitement à domicile.

Services d'urgences

Un plan de traitement ou un protocole de prise en charge des déficits en C1 INH doit être accessible au sein du service. Les longues durées d'attente aux urgences représentent un facteur majeur de perturbation du travail ou de la scolarité et de la qualité de vie et découragent les patients de chercher un traitement adapté. Les protocoles doivent comporter des mécanismes permettant de donner la priorité à ces patients, par exemple par la mise en route par des infirmières du traitement prévu par le protocole, avec contrôle médical si nécessaire.

L'infirmière d'immunologie ou infirmière spécialisée devrait établir des liens avec les responsables médicaux et infirmiers des urgences pour faire en sorte que ces personnels aient une connaissance de base du déficit en C1 INH et sachent qu'il y a des patients locaux atteints de la maladie.

Les responsables médicaux et infirmiers doivent savoir comment se procurer et administrer le concentré de C1 INH, et cela doit être prévu par le protocole.

Le personnel des urgences doit savoir comment joindre l'équipe spécialisée (immunologistes) au cas où un avis serait nécessaire, et cet aspect doit lui aussi être prévu par le protocole.

Généralistes

Un plan de traitement ou un protocole de prise en charge du déficit en C1 INH devrait être adressé aux cabinets de généralistes. Les généralistes devraient être prévenus chaque fois qu'un patient atteint d'un tel déficit est inscrit dans leur clientèle. Si le patient a l'intention de se faire des perfusions de concentré à domicile, son généraliste devrait en être informé. Une couverture d'urgence adaptée en cas de complication doit être prévue. L'infirmière d'immunologie ou spécialisée doit entrer en contact avec le généraliste si le traitement à domicile suscite des inquiétudes ou pose des problèmes, et pour toutes questions pertinentes concernant la prise en charge des patients atteints d'un déficit en C1 INH.

Évaluation du résultat

Dans le contexte de la surveillance clinique, les paramètres suivants sont considérés comme bien adaptés (ils sont mesurables) à un audit clinique.

- Nombre de crises aiguës par patient et par an.
- Echelles de qualité de vie.
- Crise/douleur au moment de l'injection
- Fréquence des consultations aux urgences.
- Décès.

- Effets indésirables du traitement, et notamment anomalies des tests de fonction hépatique ou de l'échographie hépatique.
- Observance des directives par les centres.

Registre de patients

Afin d'améliorer encore la compréhension de l'OANH et le service aux patients, il est recommandé aux unités régionales de transmettre les données sur leurs patients au registre européen. On peut se procurer un formulaire à cet effet sur Internet, à l'adresse suivante : <http://www.haeregister.org>.

Le point de vue du patient

Les objectifs essentiels des patients atteints d'un déficit en C1 INH

- Que tout patient soit capable de gérer activement ses symptômes de manière à garantir sa propre sécurité en perturbant le moins possible sa santé et sa vie professionnelle.
- Que tout patient puisse accéder partout à une prise en charge efficace du déficit en C1 INH
- Éviter les erreurs de diagnostic, les traitements inappropriés et les interventions chirurgicales inutiles.

Réalisation des objectifs essentiels

Ces objectifs seront atteints :

- En adressant tous les patients à un spécialiste ayant l'expérience du traitement des déficits en C1 INH.
- En reconnaissant le rôle clé de l'infirmière spécialisée dans la formation et le soutien des patients atteints d'un déficit en C1 INH.
- Par une communication efficace au sein de l'équipe chargée des soins au patient.
- Par l'information des professionnels de santé et des patients.
- Par la mise en réseau et le partage d'information entre toutes les spécialités intervenant dans le traitement des déficits en C1 INH, de manière à parvenir à un accord sur les points essentiels de la prise en charge de cette maladie.

Résultats

- Le patient a une meilleure qualité de vie. Il a plus de chances de garder son emploi et de participer pleinement à la vie de la société. Cela réduit son besoin d'aide et de soutien.
- Il est bien démontré, dans d'autres pathologies chroniques, qu'un patient bien informé qui assume la responsabilité de sa maladie demande moins au système de santé.
- L'efficacité de cette approche devait se traduire par une diminution des consultations auprès des généralistes, des

Tableau 8. Membres du groupe consultatif

Président	Mark M. Gompels	Immunologiste consultant	Southmead Hospital, Bristol
Membres	Mario Abinun	Pédiatre consultant	Newcastle General Hospital
	Claire A. Bethune	Immunologiste consultant	Derriford Hospital, Plymouth
	Graham Davies	Pédiatre consultant	Great Ormond Street Hospital, London
	Clive Grattan	Dermatologue consultant	Norfolk and Norwich University Hospital
	Anne C. Fay	Immunologiste consultant	Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne
	Robert J. Lock	Clinicien scientifique en immunologie	Southmead Hospital, Bristol
	Hilary J. Longhurst	Immunologiste consultant	St Bartholomew's Hospital, London
	Leigh Morrison	Infirmière spécialiste en immunologie	Southmead Hospital, Bristol
	Anne Price	Représentante des patients	Primary Immunodeficiency Association, Alliance House, Caxton Street, London
	Megan Price	Dermatologue consultant	Brighton and Sussex University Hospitals
David Watters	Directeur général	Primary Immunodeficiency Association, Alliance House, Caxton Street, London	
Rédacteurs	Mark M. Gompels		Southmead Hospital, Bristol
	Robert J. Lock		Southmead Hospital, Bristol
	Leigh Morrison		Southmead Hospital, Bristol

spécialistes et des services d'urgences, du recours aux ambulances et à l'hospitalisations pour traitement.

Angio-œdème acquis

Le récent article de Cicardi *et al.* [8] a montré, et c'est important, que sur un suivi de longue durée (jusqu'à 24 ans, médiane 8 ans) la majorité des cas s'avérait liée à des troubles lymphoprolifératifs, surtout des gammopathies monoclonales de signification incertaine (GMSI). C'est important parce qu'environ 1 % des GMSI évoluent chaque année vers un myélome ou un trouble apparenté [138]. Une minorité de cas est associée à des néoplasies non hématologiques, à des infections ou des troubles auto-immuns. Lorsque cela est possible, le traitement de la pathologie sous-jacente peut permettre la disparition du trouble [30,32] (niveau de preuve 3). Autrement, le traitement est similaire à celui de l'OANH. Dans ce groupe, les antifibrinolytiques sont plus efficaces que les androgènes à activité modérée [8] (niveau de preuve 2). Dans la série publiée par Cicardi *et al.* [8] un traitement par concentré de C1 INH était nécessaire chez 12 des 18 patients, et trois d'entre eux y sont devenus progressivement résistants.

Limitation de responsabilité

Les conseils et informations présentés dans ces principes sont considérés comme fondés et exacts à l'heure de la mise sous presse. Cependant, les auteurs ne pourront être tenus pour responsables de toute éventuelle omission ou erreur.

Processus de consultation

Les principes de référence exposés ont été mis au point par le Groupe consultatif (voir membres au tableau 8) en collaboration avec les consultants du projet.

La consultation des documents de référence a été mise au point grâce aux processus suivants :

- Atelier d'une journée avec des représentants d'organisations nationales indépendantes.
- Des réunions individuelles avec des groupes professionnels, des organisations bénévoles et des groupes régionaux d'aides et de fournisseurs.
- Demande de commentaires écrits à toutes les personnes et organisations invitées aux événements précédents.
- Les documents de référence peuvent être obtenus sur les sites web de la Primary Immunodeficiency Association (<http://www.pia.org.uk>) et du Primary Immunodeficiency Network (<http://www.ukpin.org.uk/News/C1-inhibitor.doc>) avec demande de commentaire.

Déclaration

La version finale a été lue et approuvée par tous les membres du groupe consultatif (tableau 8). Les membres du groupe consultatif étaient sélectionnés pour représenter toute une gamme d'expérience et d'expertise en matière de services en immunologie. Le groupe dans son ensemble a donné son avis sur le projet et sur le consensus en général. L'écriture a été assurée par M.M.G., R.J.L. et L.M. En outre, chacun des membres du groupe a participé à l'élaboration du contenu de diverses sections.

Références

- 1 Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, Boccassini G, Tucci A, Agostoni A. Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases. *Am J Med Sci* 1982; **284**:2–9.
- 2 Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angioedema (C1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol* 2002; **55**:266–70.
- 3 Tosi M. Molecular genetics of C-inhibitor. *Immunobiology* 1998; **199**:358–65.
- 4 Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M *et al.* Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998; **199**:366–76.

- 5 Prada AE, Zahedi K, Davis AE. Regulation of C1-inhibitor synthesis. *Immunobiology* 1998; **199**:377–88.
- 6 Bork K, Barnstedt S, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; **356**:213–7.
- 7 Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; **71**:206–15.
- 8 Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**:274–81.
- 9 Johnson AM, Alper CA, Rosen FS, Craig JM. C-1 inhibitor: evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioedema. *Science* 1971; **173**:553–4.
- 10 Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003; **3**:311–17.
- 11 Zahedi R, Bissler JJ, Davis AE, Andreadis C, Wisnieski JJ. Unique C1 inhibitor dysfunction in a kindred without angioedema. II. Identification of an Ala443→Val substitution and functional analysis of the recombinant mutant protein. *J Clin Invest* 1995; **95**:1299–305.
- 12 Zahedi R, Wisnieski J, Davis AE. Role of the P2 residue of complement 1 inhibitor (Ala443) in determination of target protease specificity: inhibition of complement and contact system proteases. *J Immunol* 1997; **159**:983–8.
- 13 Carrer FMJ. The C-1 inhibitor deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; **30**:793–804.
- 14 Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988; **17**:1082–6.
- 15 Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *JAMA* 1990; **88**:656–64.
- 16 Starr JC, Brasher GW. Erythema marginatum preceding hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1974; **53**:352–5.
- 17 Williamson DM. Reticulate erythema – a prodrome in hereditary angio-oedema. *Br J Dermatol* 1979; **101**:549–52.
- 18 Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; **84**:580–93.
- 19 Karlis V, Glickman RS, Stern R, Kinney L. Hereditary angioedema: case report and review of management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; **83**:462–4.
- 20 Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; **114**:294–8.
- 21 Chappatte O, De Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; **95**:938–42.
- 22 Pearson KD, Buchignani JS, Shimkin RM, Frank MM. Hereditary angioneurotic edema of the gastrointestinal tract. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; **116**:256–61.
- 23 Hara T, Shiotani A, Matsunaka H *et al.* Hereditary angioedema with gastrointestinal involvement: endoscopic appearance. *Endoscopy* 1999; **31**:322–4.
- 24 Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; **55**:145–7.
- 25 Kunschak M, Engl W, Maritsch F *et al.* A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; **38**:540–9.
- 26 Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, MacCallum C. Age- and sex-specific pediatric reference intervals: study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem* 1988; **34**:1618–21.
- 27 Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994; **35**:184–7.
- 28 Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angioedema (Type 1 and Type 2). *Br J Dermatol* 2003; **148**:719–23.
- 29 Watson RD, Gershwin ME. Acquired angioedema associated with sinusitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; **10**:129–34.
- 30 Cicardi M, Frangi D, Bergamaschini L, Gardinali M, Sacchi G, Agostoni A. Acquired C1 inhibitor deficiency with angioedema symptoms in a patient infected with *Echinococcus granulosus*. *Complement* 1985; **2**:133–9.
- 31 Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**:713–4.
- 32 Farkas H, Gyenyey L, Majthenyi P, Fust G, Varga L. Angioedema due to acquired C1-esterase inhibitor deficiency in a patient with *Helicobacter pylori* infection. *Z Gastroenterol* 1999; **37**:513–18.
- 33 Tisch M, Lampl L, Groh A, Maier H. Angioneurotic edemas of the upper aerodigestive tract after ACE-inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; **259**:419–21.
- 34 Berkun Y, Shalit M. Hereditary angioedema first apparent in the ninth decade during treatment with ACE inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **87**:138–9.
- 35 Kleiner GI, Giclas P, Stadtmauer G, Cunningham-Rundles C. Unmasking of acquired autoimmune C1-inhibitor deficiency by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; **86**:461–4.
- 36 Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Safety* 2002; **25**:73–6.
- 37 Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002; **22**:1173–5.
- 38 Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; **164**:910–3.
- 39 Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; **287**:452–4.
- 40 Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema: a double blind study. *N Engl J Med* 1972; **286**:808–12.
- 41 Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976; **295**:1444–8.
- 42 Rothbach C, Green RL, Levine MI, Fireman P. Prophylaxis of attacks of hereditary angioedema. *Am J Med* 1979; **66**:681–3.
- 43 Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanozolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1980; **65**:75–9.
- 44 Gould DJ, Cunliffe WJ, Smiddy FG. Anabolic steroids in hereditary angioedema. *Lancet* 1978; **i**:770–1.

- 45 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1981; **68**:181–7.
- 46 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Hereditary angioedema: a decade of management with stanozolol. *J Allergy Clin Immunol* 1987; **80**:855–60.
- 47 Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med* 1960; **53**:739–45.
- 48 Davis PJ, Davis FB, Charache P. Longterm therapy of hereditary angioedema (HAE). Preventive management with fluoxymesterone and oxymetholone in severely affected males and females. *Johns Hopkins Med J* 1974; **135**:391–8.
- 49 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1979; **64**:275–80.
- 50 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:349–54.
- 51 Nilsson IM, Andersson L, Bjorkman SE. Epsilon-aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent based on 5 year's clinical experience. *Acta Med Scand Suppl.* 1966; **448**:1–46.
- 52 Agostoni A, Marasini B, Cicardi M, Martignoni G, Uziel L, Pietrogrande M. Hepatic function and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema undergoing long-term treatment with tranexamic acid. *Allergy* 1978; **33**:216–21.
- 53 Rybo G. Tranexamic acid therapy is effective treatment in heavy menstrual bleeding. *Clin Update Safety Ther Adv* 1991; **4**:1–8.
- 54 Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Storti E. Clinical problems in the C1-inhibitor deficient patient. *Behring Inst Mitt*, 1993; **93**:306–12.
- 55 Abinun M. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema, a genetically determined deficiency of C1 inhibitor. Thesis. University of Belgrade Medical School, 1988.
- 56 Donaldson VH. Therapy of 'the neurotic edema'. *N Engl J Med* 1972; **286**:835–6.
- 57 Van Dellen RG. Long-term treatment of C1 inhibitor deficiency with epsilon-aminocaproic acid in two patients. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**:1175–8.
- 58 Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child* 1974; **49**:636–40.
- 59 Naish P, Barratt J. Hereditary angioedema. *Lancet* 1979; **i**:611.
- 60 British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Antifibrinolytic drugs and haemostatics. British National Formulary. Oxford, UK: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
- 61 Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980; **93**:809–12.
- 62 Cicardi M, Bergamaschini L, Tucci A *et al.* Morphologic evaluation of the liver in hereditary angioedema patients on long-term treatment with androgen derivatives. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **72**:294–8.
- 63 Keele DK, Worley JW. Study of an anabolic steroid: certain effects of oxymetholone on small children. *Am J Dis Child* 1967; **113**:422–30.
- 64 Spooner JB. Classification of side effects to danazol therapy. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):15–17.
- 65 Smith CS, Harris F. Preliminary experience with danazol in children with precocious puberty. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):109–13.
- 66 Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavarni-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child* 1981; **135**:1032–4.
- 67 Schwartz RP. Ambiguous genitalia in a term female infant due to exposure to danazol *in utero*. *Am J Dis Child* 1982; **136**:474.
- 68 Wynn V. Metabolic effects of danazol. *J Int Med Res* 1977; **5** (Suppl. 3):25–35.
- 69 Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, Randell JB, Murray-Lyon IM. Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 1977; **2**:262–3.
- 70 Johnson FL, Lerner KG, Siegel M *et al.* Association of androgenic-anabolic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1972; **ii**:1273–6.
- 71 Ziegenfuss J, Carabasi R. Androgen and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1973; **ii**:262.
- 72 Cattan D, Vesin P, Wautier J, Kalifat R, Meignan S. Liver tumours and steroid hormones. *Lancet* 1974; **1**:878.
- 73 Femand JP, Levy Y, Bouscary D *et al.* Danazol-induced hepatocellular adenoma. *Am J Med* 1990; **88**:529–30.
- 74 Bork K, Pitton M, Harten P, Koch P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angio-oedema. *Lancet* 1999; **353**:1066–7.
- 75 BTG Pharm. Oxandrin Fact Sheet, 2003. Available at: http://www.oxandrin.com/hiv/about/ox_factsheet.html.
- 76 Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; **334**:1630–4.
- 77 Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema. *J Allergy Clin Immunol* 1977; **60**:38–40.
- 78 Ward Booth P. Hereditary angioedema. *Lancet* 1979; **i**:611.
- 79 Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; **163**:1229–35.
- 80 Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE *et al.* Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114** (3 Suppl.):S51–131.
- 81 Schulte U, Hofmann P. Stability of a new formulation of C1-esterase-inhibitor concentrate at room temperature. International Clinical Practice Series. Tunbridge Wells, Kent: Wells Medical Ltd, 2004.
- 82 Anthony PP. Liver tumours. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; **2**:501–22.
- 83 Zurlo JJ, Frank MM. The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril* 1990; **54**:64–72.
- 84 Kahn H, Manzarbeitia C, Theise N, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Danazol-induced hepatocellular adenomas. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1991; **115**:1054–7.
- 85 Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol* 2002; **36**:707–9.
- 86 Anabolic Steroids (systemic). US National Library of Medicine, 2004. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202035html>.
- 87 Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA *et al.* Replacement therapy in hereditary angioedema: successful treatment of acute episodes of angioedema with partly purified C1 inhibitor. *N Engl J Med* 1980; **302**:542–6.

- 88 Bork K, Barnstedt S. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; **161**:714–18.
- 89 Agostoni A, Bergamaschini L, Martignoni G, Cicardi M, Marasini B. Treatment of acute attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor concentrate. *Ann Allergy* 1980; **44**:299–301.
- 90 Inbal A, Epstein O, Blickstein D, Kornbrot N, Brenner B, Martinowitz U. Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; **4**:599–604.
- 91 Chandra S, Groener A, Feldman F. Effectiveness of alternative treatments for reducing potential viral contaminants from plasma-derived products. *Thromb Res* 2002; **105**:391–400.
- 92 De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. *Transfus Apheresis Sci* 2003; **29**:247–54.
- 93 Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002; **109**:1057–63.
- 94 Wolff MW, Zhang F, Roberg JJ *et al.* Expression of C1 esterase inhibitor by the baculovirus expression vector system: preparation, purification, and characterization. *Protein Expr Purif* 2001; **22**:414–21.
- 95 Logan RA, Greaves MW. Hereditary angio-oedema: treatment with C1 esterase inhibitor concentrate. *J R Soc Med* 1984; **77**:1046–8.
- 96 Osler W. Hereditary angioneurotic oedema. *Am J Med Sci* 1888; **95**:362–7.
- 97 Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med* 1996; **239**:119–30.
- 98 British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pregnancy. British National Formulary. Oxford, UK: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
- 99 Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; **70**:238–40.
- 100 Böckers M, Bork K. Kontrazeption und Schwangerschaft beim hereditären Angioödem. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; **112**:507–9.
- 101 Hopkinson RB, Sutcliffe AJ. Hereditary angioneurotic oedema. *Anaesthesia* 1979; **34**:183–6.
- 102 Yip J, Cunliffe WJ. Hormonally exacerbated hereditary angioedema. *Australas J Dermatol* 1992; **33**:35–8.
- 103 Bouittet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003; **206**:106–9.
- 104 Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med* 1991; **20**:139–42.
- 105 Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003; **134**:1088–94.
- 106 Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; **57**:404–8.
- 107 Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; **37**:1017–27.
- 108 Bork K, Witzke G. Hereditary angioneurotic edema. Clinical aspects and extended diagnostic and therapeutic possibilities. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; **104**:405–9.
- 109 Brickman CM, Hosea SW. Hereditary angioedema. *Int J Dermatol* 1983; **22**:14–7.
- 110 Agostoni A. Inherited C1 inhibitor deficiency. *Complement Inflamm* 1989; **6**:112–18.
- 111 Abinun M, Mikuska M, Milosavljevic J. Problems of longterm prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Periodicum Biologorum* 1986; **88** (Suppl. 1):221–2.
- 112 Bedford S. Hereditary angio-oedema. *Proc R Soc Med* 1971; **64**:1049–50.
- 113 Ohela K. Hereditary angioneurotic oedema in Finland. Clinical, immunological and genealogical studies. *Acta Med Scand* 1977; **201**:415–27.
- 114 Tappeiner G, Hintner H, Glatz J, Wolff K. Hereditary angio-oedema: treatment with danazol. Report of a case. *Br J Dermatol* 1979; **100**:207–12.
- 115 Rajagopal C, Harper JR. Successful use of danazol for hereditary angio-oedema. *Arch Dis Child* 1981; **56**:229–30.
- 116 Barakat A, Castaldo AJ. Hereditary angioedema: danazol therapy in a 5-year-old child. *Am J Dis Child* 1993; **147**:931–2.
- 117 Farkas H, Harmat G, Gyeney L, Füst G, Varga L. Danazol therapy for hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; **354**:1031–2.
- 118 Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; **13**:153–61.
- 119 Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**:194–6.
- 120 Fraser IS, Allen JK. Danazol and cholesterol metabolism. *Lancet* 1979; **1**:931.
- 121 Allen JK, Fraser IS. Cholesterol, high density lipoprotein and danazol. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; **53**:149–52.
- 122 Oliver ME. Hypercholesterolaemia and coronary heart disease: an answer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; **288**:423–4.
- 123 Champion RH, Lachmann PJ. Hereditary angio-oedema treated with E-aminocaproic acid. *Br J Dermatol* 1969; **81**:763–5.
- 124 Bork K, Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**:677–82.
- 125 Abinun M, Mikuska M. Hereditary angioedema in children: treatment with C1 inhibitor concentrate. 7th International Congress of Immunology, Berlin, 144A. Berlin: Gustav Fischer Verlag, 1989.
- 126 Abinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet* 1999; **353**:2242.
- 127 Agostoni A, Cicardi M. Replacement therapy in hereditary and acquired angioedema. *Pharmacol Res* 1992; **6** (Suppl. 2):148–9.
- 128 Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1995; **35**:209–12.
- 129 Klarmann D, Kreuz W, Joseph-Steiner J, Ehrenforth S. Hepatitis C and pasteurized C1-inhibitor concentrate. *Transfusion* 1996; **36**:84–5.
- 130 Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1996; **334**:1666–7.

- 131 United Kingdom Haemophilia Centre Directors' Organisation Executive Committee. Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders, 2004. Available at: <http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc>.
- 132 Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet* 1969; **1**:326–30.
- 133 Beck P, Willis D, Davies GT, Lachmann PJ, Sussman M. A family study of hereditary angioneurotic oedema. *Q J Med* 1973; **42**:317–39.
- 134 Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1975; **55**:386–93.
- 135 Gibbs PS, LaSosso AM, Moorthy SS, Hutton CE. The anesthetic and perioperative management of a patient with documented hereditary angioneurotic edema. *Anaesth Analg* 1977; **56**:571–3.
- 136 Lieberman A. The use of fresh-frozen plasma in hereditary angioedema. *JAMA* 1994; **272**:518.
- 137 Galan HL, Reedy MB, Starr J, Knight AB. Fresh frozen plasma prophylaxis for hereditary angioedema during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1996; **41**:541–4.
- 138 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV *et al.* A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; **346**:564–9.



**Blackwell
Publishing**

Content^{Ed} Net[®]

Publications Scientifiques Internationales S.A.S.

11 bis, Passage Doisy – 75017 PARIS
Tél. (+33) 01 45 74 79 84 – Fax (+33) 01 45 74 79 36
anne.blanvillain@contentednet.com
Siège social : 58, avenue de Wagram – 75017 PARIS

Déficit en C1 inhibiteur : document de consensus», M. M. Gompels *et al.*
Clinical and Experimental Immunology, 2005; 139: 379-394

© 2005 British Society for Immunology • Tous droits réservés Blackwell Publishing Ltd.

L'article original a été publié en anglais dans le **Clinical and Experimental Immunology 2005; 139: 379-394**

Copyright de la traduction française © 2005 Content'Ed Net Publications Scientifiques Internationales S.A.S. Paris

Edition française réalisée à la suite de l'accord intervenu entre **Blackwell Publishing Ltd**, Oxford et **Content'Ed Net Publications Scientifiques Internationales S.A.S.** Paris (filiale de Content'Ed Net S.L. Madrid) agissant en tant qu'Agent Exclusif en France.

La responsabilité de l'éditeur, de ses collaborateurs et de ses partenaires ne saurait être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenues dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que les informations publiées dans ce document soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, elles ne constituent aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de valeur des produits. Elles n'engagent que les opinions et les évaluations des auteurs. Elles ne correspondent pas forcément aux recommandations du producteur. Avant toute prescription, les recommandations d'utilisation des produits devront être vérifiées.

Cette publication et son contenu sont protégés par le droit du copyright. Cette publication ne peut être reproduite, en partie ou en totalité, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur et de ses ayant-droits.

