

Formation Allergologie – Bron 6 septembre 2008

Angioedème dépendant des kinines

Christian Drouet – Centre d'Exploration de l'Angioedème – Hôpital Albert Michallon – 6^e

étage unité E – BP217 38043 Grenoble cedex

CDrouet@chu-grenoble.fr

-1. Introduction – Historique

L'angioedème a été décrit pour la première fois par Sir W Osler en 1888. Le diagnostic clinique est porté dans des situations d'angioedème, avec gonflement sous-cutané ou sous-muqueux, mou, déformant, non prurigineux et résistant aux anti-histaminiques. L'œdème laryngé domine le pronostic vital, les œdèmes de la face sont très invalidants, les crises abdominales sont douloureuses. L'urticaire parfois co-existe avec l'angioedème chez quelques sujets. C'est en 1963 qu'a été établie la première définition métabolique de l'angioedème avec son association à un déficit en C1Inh. Les angioedèmes des types I (expression altérée du gène) et II (expression d'un produit anormal du gène) ont été caractérisés sur le gène *SERPING1* codant pour C1Inh dès 1987. Les sujets féminins sont susceptibles à l'angioedème, tout particulièrement pour l'angioedème de type III [1].

-2. Etiopathogénèse et diagnostic biologique et génétique

L'angioedème est le fait d'une production ou d'une accumulation de bradykinine et de *desArg9*-bradykinine, principaux agonistes vis-à-vis de leurs récepteurs endothéliaux B2 et B1, respectivement. La qualification de l'angioedème est biologique (tableau 1), portant sur

les explorations de composants de la convertase classique du complément (CH50, C4, C1Inh) et sur les activités des kininogénases plasmatiques.

Les patients déficitaires pour C1Inh (angioedème des types I et II) se présentent avec une baisse très marquée de la fonction de C1Inh, et assez régulièrement de C4. Les mutants portés par le gène *SERPING1* sont inventoriés dans le registre des mutations accessible avec l'URL <http://hae.enzim.hu/>.

L'angioedème de type III est associé à un gain de fonction des protéases à sérine développant une activité kininogénase plasmatique (groupe des protéases dont le substrat est un kininogène, et qui produisent les kinines vasoactives). Les mutations faux-sens ont été reconnues sur l'exon 9 du gène *F12*. Les protéases mutantes sont incapables de contrôle par C1Inh ; en situation de crise, la fonction de C1Inh sera diminuée de 20 à 50% au maximum, avec coupure de la protéine (tableau 1).

L'angioedème non histaminique est aussi iatrogène (par exemple Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), suite à l'accumulation des kinines vaso-actives [2]. La plupart de ces situations sont portées par l'hérédité, elles devraient être considérées comme familiales.

Un classement des angioedèmes est documenté sur les bases étiopathogéniques de la maladie [3].

D'autres composantes indépendantes des systèmes de kininoformation contribuent à la pathologie ; c'est le cas des métalloprotéases responsables du catabolisme des kinines qui, dès lors que les activités sont faibles, constituent une situation favorable à l'émergence de l'angioedème. Il est remarquable de constater que, pour le déficit en C1Inh, la sévérité de la maladie n'est pas associée au niveau du contrôle par C1Inh, mais à l'importance du catabolisme des kinines : le risque de développer une maladie sévère diminue de 10.7% dès lors que l'activité de l'aminopeptidase P s'élève de $1 \text{ nmol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, et de 4.6% pour une augmentation de la carboxypeptidase N de $1 \text{ nmol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [4].

-3. Traitement et prophylaxie

Le traitement prophylactique de l'angioedème est fondé sur plusieurs médicaments :

- le danazol, androgène atténué favorisant l'expression de C1Inh et de l'activité de l'aminopeptidase P,
- l'acide tranexamique, antifibrinolytique bloquant la formation de la plasmine et donc la boucle amplificatrice de la kininoformation.

Le traitement des crises graves (laryngées et abdominales) repose sur

- le concentré de C1Inh (Berinert®), parfois utilisé en prophylaxie dans des situations particulières, l'activité de C1Inh plasmatique doit se développer d'un facteur 2,
- l'antagoniste du récepteur B2 Icatibant (Firazyr®) est indiqué dans le traitement de la crise aigüe, dans le contexte hospitalier.

-4. Références

1. Gompel A. Contrôles géniques par l'oestradiol, application à l'angioedème – Implication en contraception et traitement de ménopause. *Rev fr Allergologie Immunol Clin* 2008 ; 48 : 447-541.
2. Désormeaux A, Byrd JB, Brown NJ, Adam A. Les effets secondaires aigus des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dont l'angioedème, différents dans leur étiologie, partagent une physiopathologie semblable. *Rev fr Allergologie Immunol Clin* 2008 ; 48 : 434-440.
3. Drouet C, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Bosson J-L. Classification et diagnostic biologique des angioedèmes. *Rev fr Allergologie Immunol Clin* 2008 ; 48 : 441-446.
4. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:429-33.

Tableau 1. Diagnostic différentiel des angioedèmes associés à une forte activité kininogénase plasmatique.

	Angioedème héréditaire I/II (OMIM ¹ 106100)		Angioedème acquis		Angioedème héréditaire III (OMIM ¹ 610618)
	Type I	Type II	Type I	Type II	
Fréquence	1/30 000		Rare		Probablement 1/10 000
C1Inh fonction	↓↓*	↓↓*	↓↓*	↓↓*	N ou ↓**
C1Inh antigénémie	↓	N ou ↑	↓	↓	N
C4 antigénémie	↓***	↓***	↓	↓	N
C3 antigénémie	N	N	N	N	N
C1q antigénémie	N	N	↓	↓ parfois N	N
CH50	↓	↓	↓	↓	N
Anti-C1Inh	Absence	Absence	Absence	Présence	Absence
Activité kininogénase	↑	↑	↑	↑	↑ à ↑↑↑
Anomalie génétique	Présente dans le gène <i>SERPING1</i>				Présente au moins dans le gène <i>F12</i>

Les angioedèmes sont identifiés par les explorations du complément (fonction de C1Inh sur plasma ; antigénémies des protéines, CH50 et anticorps sur sérum) et de l'activité kininogénase plasmatique.

¹Online Mendelian Inheritance in Man (URL; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)

*Fonction de C1Inh ≤30% de la valeur de référence.

**Fonction de C1Inh jamais abaissée à moins de 50% de la valeur de référence. La protéine se présente coupée à l'immunoblot du plasma.

***Antigénémie de C4 parfois normale [42].

Les valeurs abaissées, normales ou élevées sont identifiées par les caractères ↓, N, ou ↑, respectivement.