Conflits d'intérêt

- **Intérêts financiers :** néant
- **Liens durables ou permanents :** néant
- **Interventions ponctuelles :** néant
- **Intérêts indirects :** néant

D. Ponard (Grenoble)

Angiodèmes récidivants : Comment explorer ? Comment traiter ?

M-At4

8ème Congrès Francophone d'Allergologie
Mercredi, 17 avril 2013

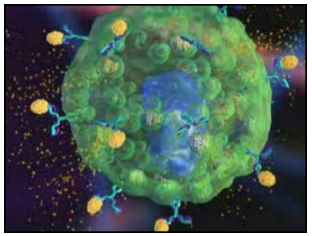
Animateur : N. MASY (HALLE, Belgique)
Expert ANAFORCAL : J. LAURENT (Paris)
Expert hospitalier : D. PONARD (Grenoble)
Rapporteur : E. FLORENT (Fort-de-France)

Etiopathogénèse et exploration d'un angiœdème à kinines

D. Ponard Immunologie CHU Grenoble
D. Ponard (Grenoble)

Angiœdème :

classification
en fonction du médiateur principal impliqué :



- **AO histaminique**

  ⇒ activation mastocytaire et libération d'histamine

- **AO bradykinique**

  ⇒ activation endothéliale et libération de bradykinine

- **AO**

  inflammation et libération **des leucotriènes**

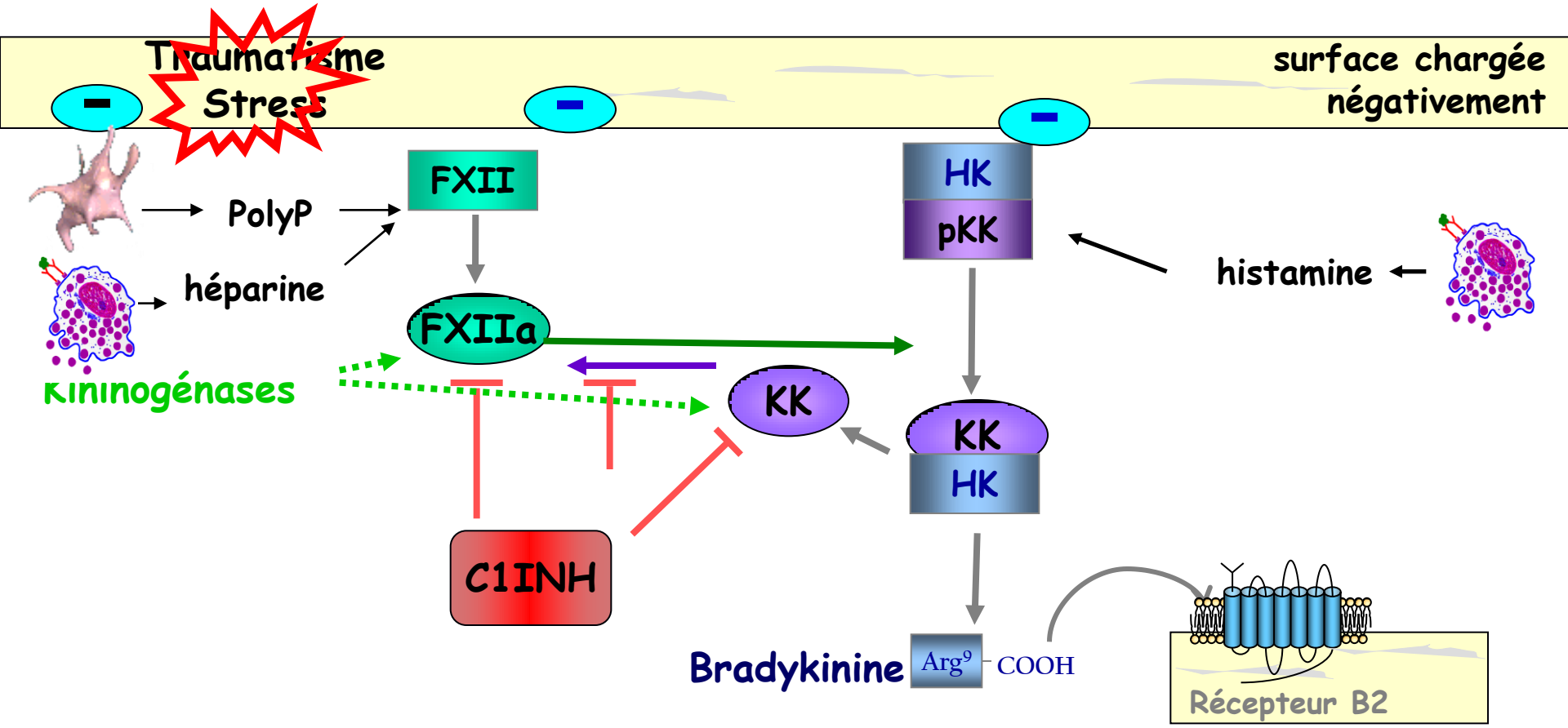
Stratégie diagnostique en cas de suspicion d'AO bradykinique

1. S'agit-il d'un angiœdème non histaminique?

- ✓ **Durée:** 48-72h en moyenne.
- ✓ **Récidivant** et **Régression** totale entre les crises
- ✓ **Corticorésistant** (> 1mg/kg de méthylprednisolone)
- ✓ **Résistant Ttt, long cours et htes doses d'anti-histaminiques (2x doses hab.)**
- ✓ **Localisation digestive +/- associée à AO périphériques**
- ✓ **Exacerbation chez la femme : grossesses, règles, prise œstrogènes exogènes**
- ✓ **Contexte familial (AO héréditaire)**
- ✓ **Contexte iatrogène**
- ✓ **Sensibilité d'un traitement continu à l'acide tranexamique**

2. Exploration biologique:

Etiopathogénèse
Formation endothéliale de la bradykinine



↗perméabilité vasculaire = œdème

D. Ponard (Grenoble)

Deux situations d'angiœdème avec forte kininoformation

1) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh :

déficit en C1 Inhibiteur

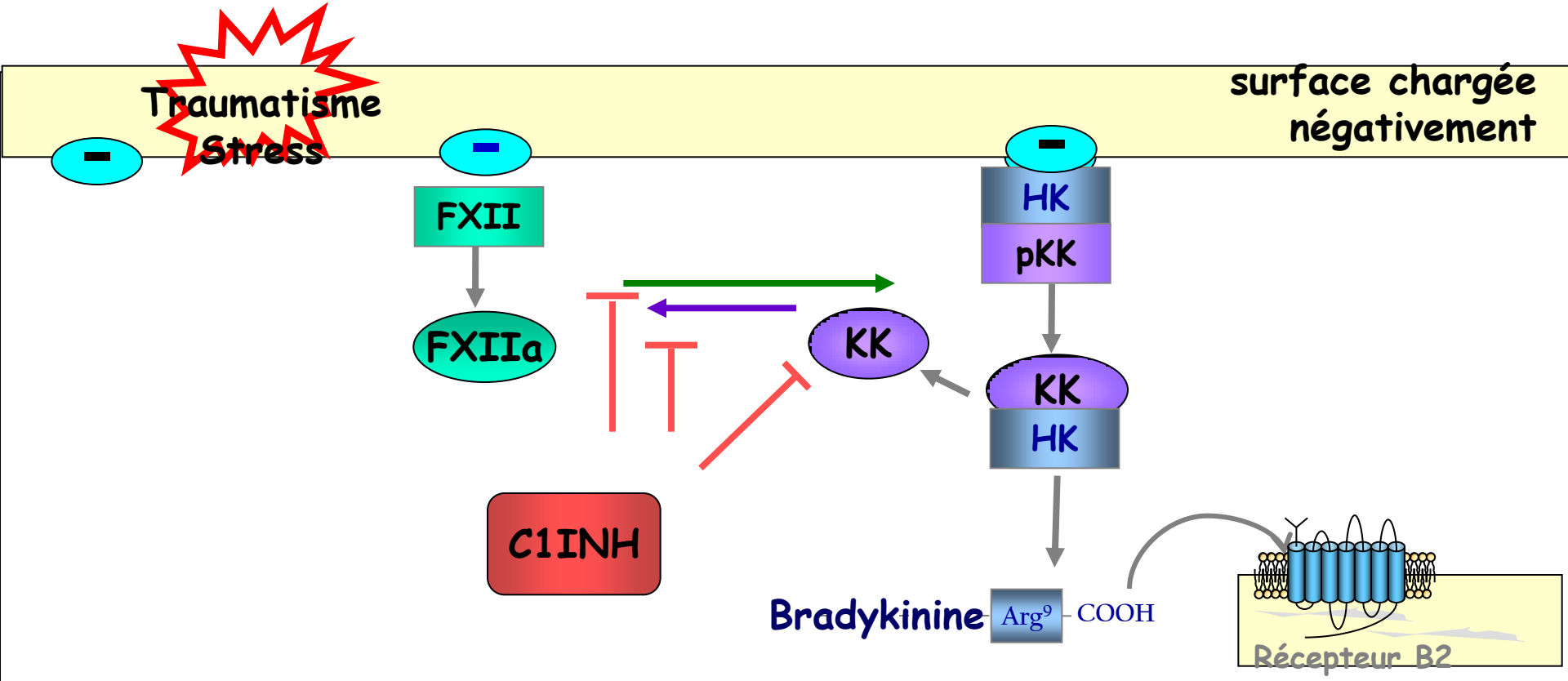
AOH type I/II (OMIM 106100)

2) Forte kininoformation:

ex : mutation du gène codant pour le Facteur XII

AOH type III (OMIM 610618)

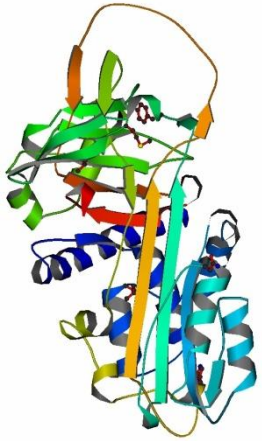
Formation endothéliale de la bradykinine



1) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh : AOH type I/II

2) Forte kininoformation : AOH type III

D. Ponard (Grenoble)

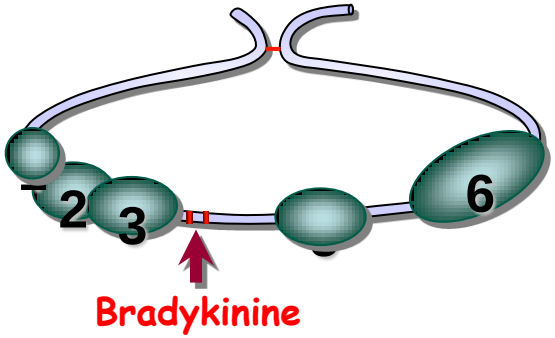


) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh : AOH type I/II

Angiœdème par déficit pour C1 Inhibiteur
anomalie du gène *SERPING1*

↓ du contrôle des ser-protéase (kininogénases) par C1 Inhibiteur

Kininogène
précurseur inactif



Protéase + ↓ − ~~**Contrôle**~~

kinine active

D. Ponard (Grenoble)

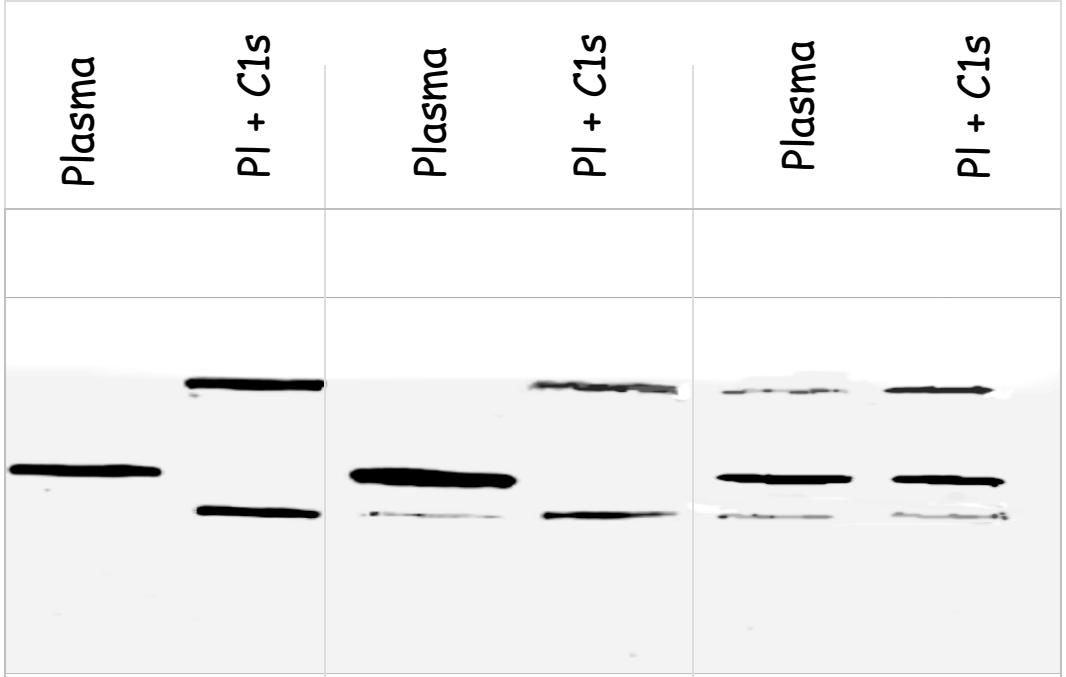
1) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh : AOH type I/II

Diagnostic biologique différentiel des angioedèmes par déficit en C1 Inh

	AOH héréditaire		AOAcquis		AO hormono- dépendants
	Type I	Type II	*Type 1*	*Type 2*	Type III
C1 Inh antigène	abaissé	Normal/élevé	*abaissé*	*abaissé*	Normal
C1 Inh fonction	<30%	<30%	*<30%*	*<30%*	Peu abaissée- 40% - 80% Transitoire
C1q C4	Normal abaissé	Normal abaissé	*abaissé* *abaissé*	*Normal/abaissé* *abaissé*	Normal Normal
Anticorps anti-C1 Inh	Absence	Absence	*Absence*	***Présence***	Absence

1) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh : AOH type I/II

Déficit en C1Inh: Immunoblot anti C1 Inh



- 180 KDa C1Inh-C1s complexe
- 105 KDa natif C1Inh
- 95 KDa C1Inh clivé

Individu Normal	AOH-I	AOH-II
	8517-8520 *del* TCTA	16788 C>A R444S
	20%	<10%

mutation identifiée

C1Inh fonction

D. Ponard (Grenoble)

1) Déficit du contrôle kininoformateur par C1 Inh : AOH type I/II

Angiœdème héréditaire de type I et II :

anomalies sur le gène *SERPING1* codant pour C1 Inh

244 familles non apparentées explorées (mars 2012) :

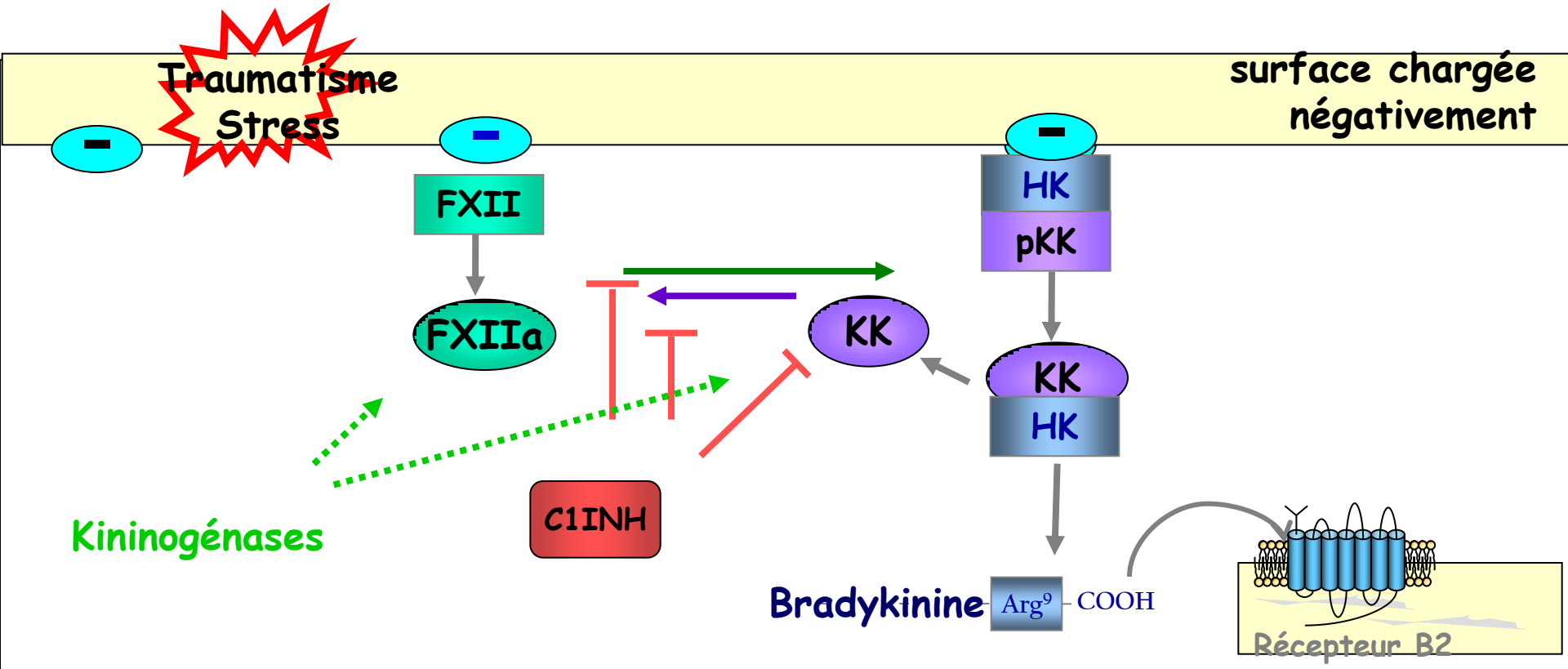
- France : 178
- CEE : 66

Type	n	mutations
I	208	189
II	36	36
total	244	225 (92%)

La forme la mieux caractérisée : 25% des cas d'AO vus en CS d'AO sur 776 sujets

Marco Cicardi en 1996

Formation endothéliale de la bradykinine



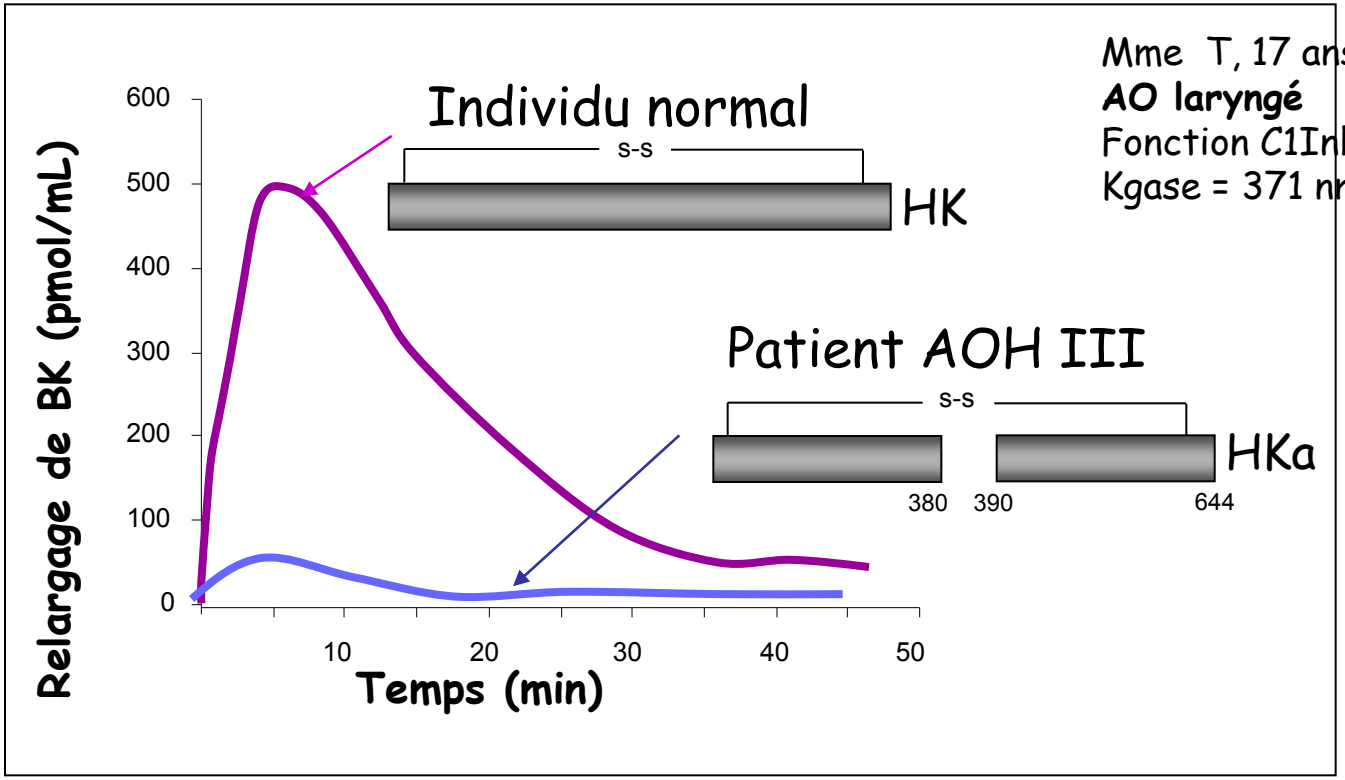
1) Perte du contrôle de l'activation des kininogénases : AOH type I/II

2) **Forte kininoformation : AOH type III**

D. Ponard (Grenoble)

2) Forte kininoformation : AOH type III

Quantité de Bradykinine disponible



Que s'est-il passé ? Au cours de l'évènement pathologique :

La patiente avec AOH III développe 1 activité kininogénase élevée, assez pour :
cliver plus de 90% de son kininogène circulant et libérer BK

2) Forte kininoformation : AOH type III

Angiœdème héréditaire de type III :

gène *F12* codant pour Facteur XII (F. Hageman)

Dépistage des mutations p.Thr328Lys, (p.Thr328Arg)

780 familles non apparentées explorées (début 2012)

- Le codon 328Lys ou -Arg apporte un résidu chargé positivement surnuméraire dans le domaine d'interaction avec les surfaces endothéliales porteuses de charges négatives

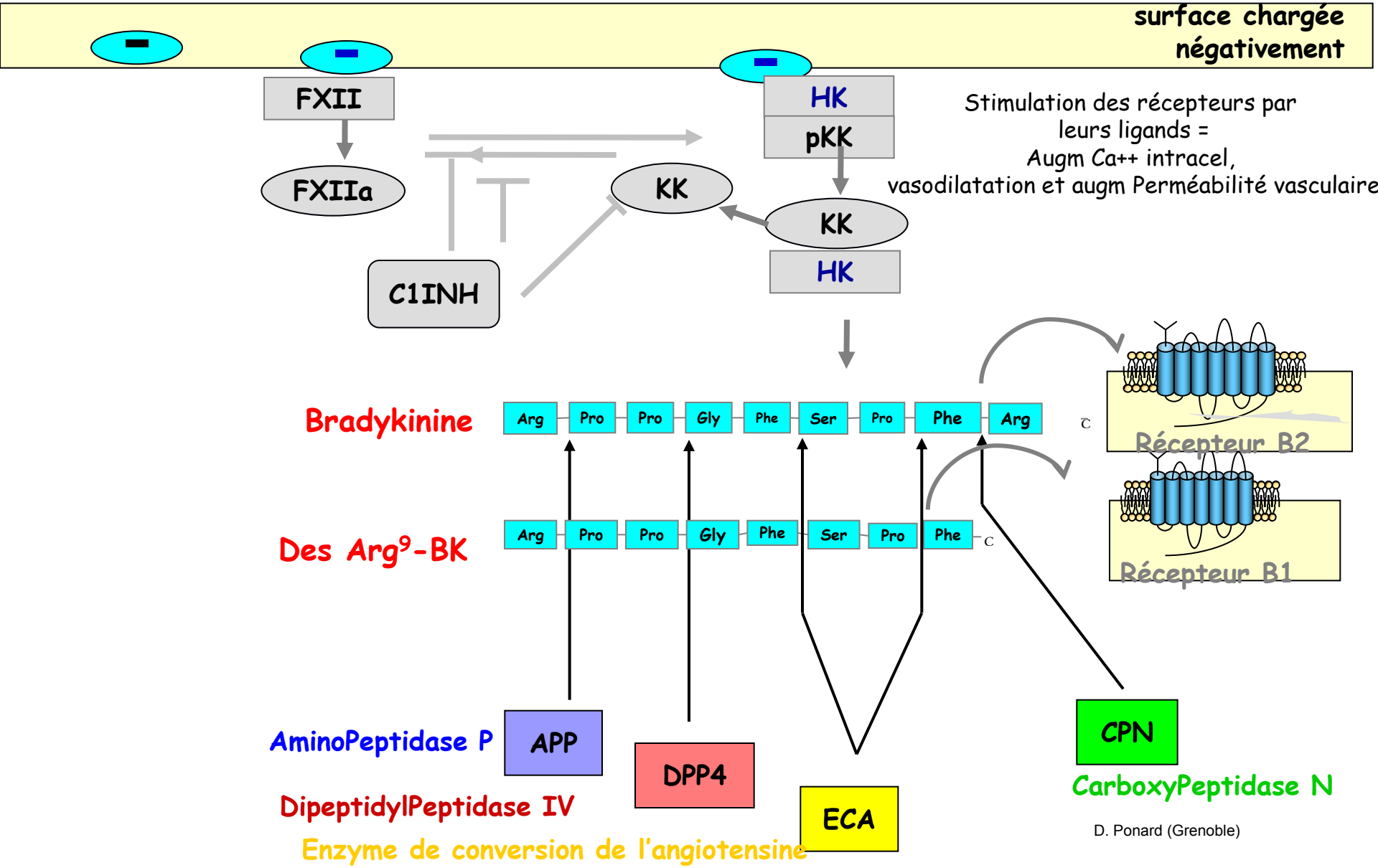
	femmes	hommes
nombre familles	531	249
p.Thr328Lys	25	5
p.Thr328Arg	0	0

4% des cas (n=780), 68% de femmes

D. Ponard (Grenoble)

Article princeps : Cichon *et al* 2006 *Am J Human Genet* 79: 1098-1104

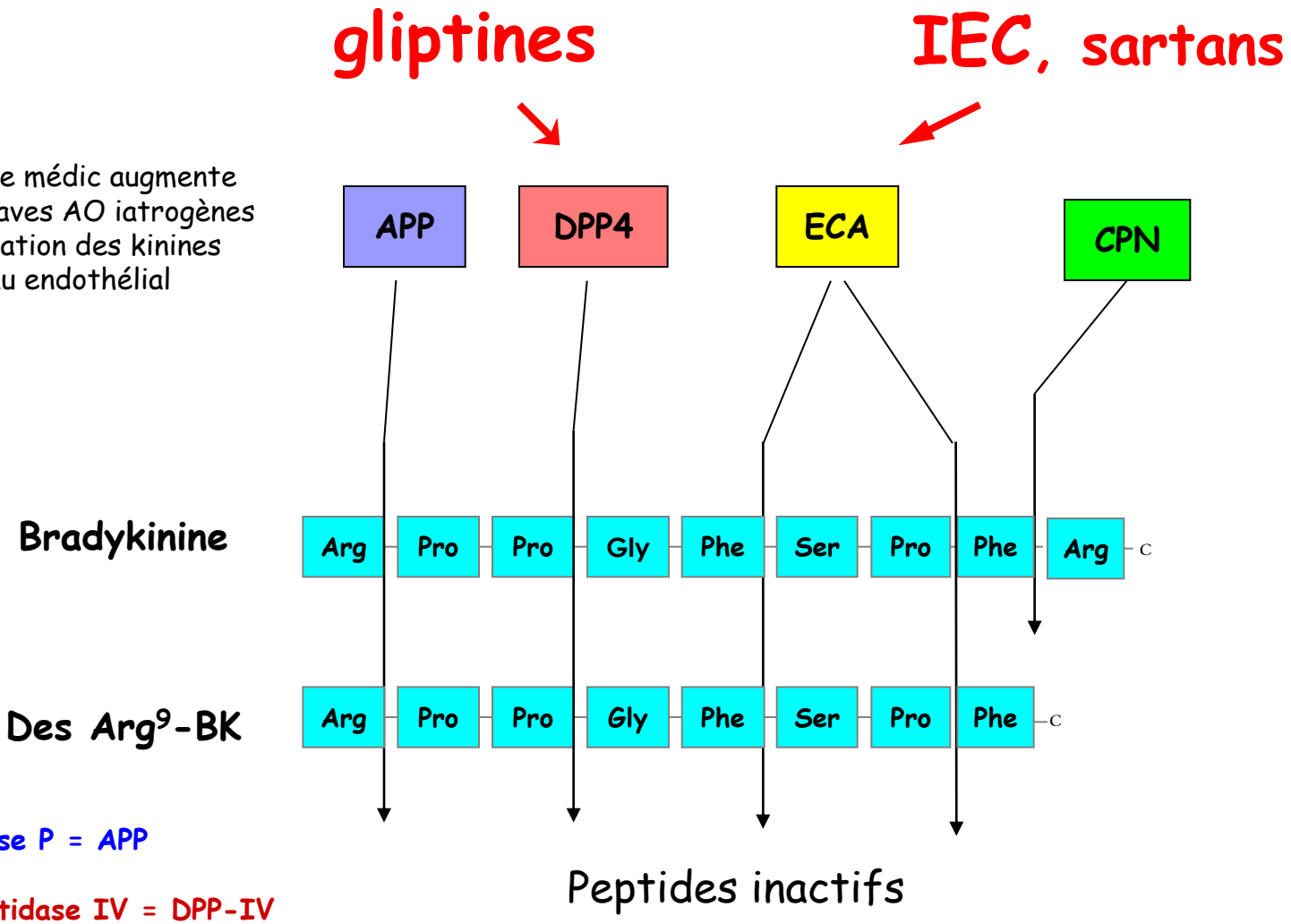
Catabolisme de la bradykinine



D. Ponard (Grenoble)

Catabolisme des kinines : et AO iatrogène

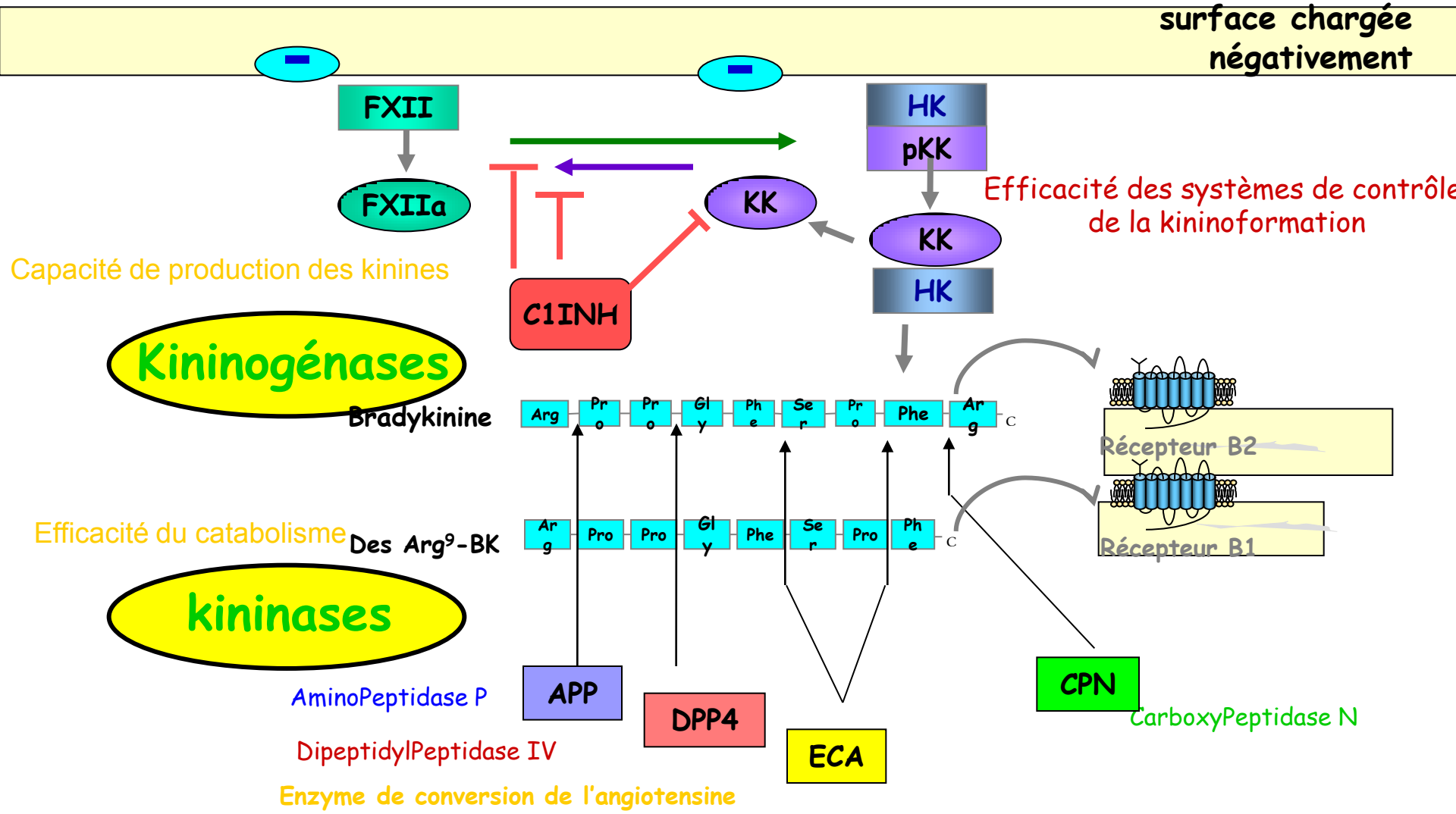
L'application de médic augmente le risque de graves AO iatrogènes par accumulation des kinines au niveau endothélial



- AminoPeptidase P = APP
- DipeptidylPeptidase IV = DPP-IV
- Enzyme de conversion de l'angiotensine = ECA
- CarboxyPeptidase N = CPN

D. Ponard (Grenoble)

Exploration d'un angiœdème à kinines



Maillage territorial : identification des sites labellisés participant à la prise en charge des patients

D. Ponard (Grenoble)

Attention : tout gonflement n'est pas pathologique !

8e Congrès Francophone d'Allergologie

Observation

- **Mme P., 35 ans** (cs juin 2007) **:**

  AO palpébraux + lèvres inférieures (1 fois /15-21 jours) depuis 3 ans.
  Les symptômes surviennent parfois après ingestion de kiwi et durent 1/4h mais peuvent survenir en dehors de toute prise alimentaire et se prolongent environ 24 heures.

- **Aucun facteur déclenchant n'est retrouvé**

- **Pas de terrain atopique, à ajouter**

  depuis l'adolescence, elle décrit une rhino-conjonctivite en mars–avril qui fait l'objet d'un traitement au coup par coup par Loratadine 10 mg.

- **Résistants aux anti-histaminiques**

  ne réduisent pas la durée de l'œdème

- **Revue en janvier 2010 au cours d'une crise d'AO palpébral :**
  - Après la cs de 2007 les crises sont encore fréquentes
  - Depuis qq mois reprise de la symptomatologie : 1 épisode d'AO tous les 10 jours (stress généré par un divorce)

D. Ponard (Grenoble)

Observation : discussion

1- Quel diagnostic auriez-vous posé en 2007 ?

2- Quelles questions supplémentaires posez-vous à cette patiente lors de la nouvelle cs de 2010 ?

3- Proposez-vous des examens complémentaires ?
Si oui lesquels ?

4- Quel traitement proposez-vous à cette patiente ?

Cas clinique

Mme Paule a 35 ans, en **juin 2007**,
elle présente des oedèmes des paupières et de la lèvre inférieure récidivants,
1 fois/15-20j, sans terrain atopique, sans cause déclenchante avérée.
Résistants aux anti-histaminiques.

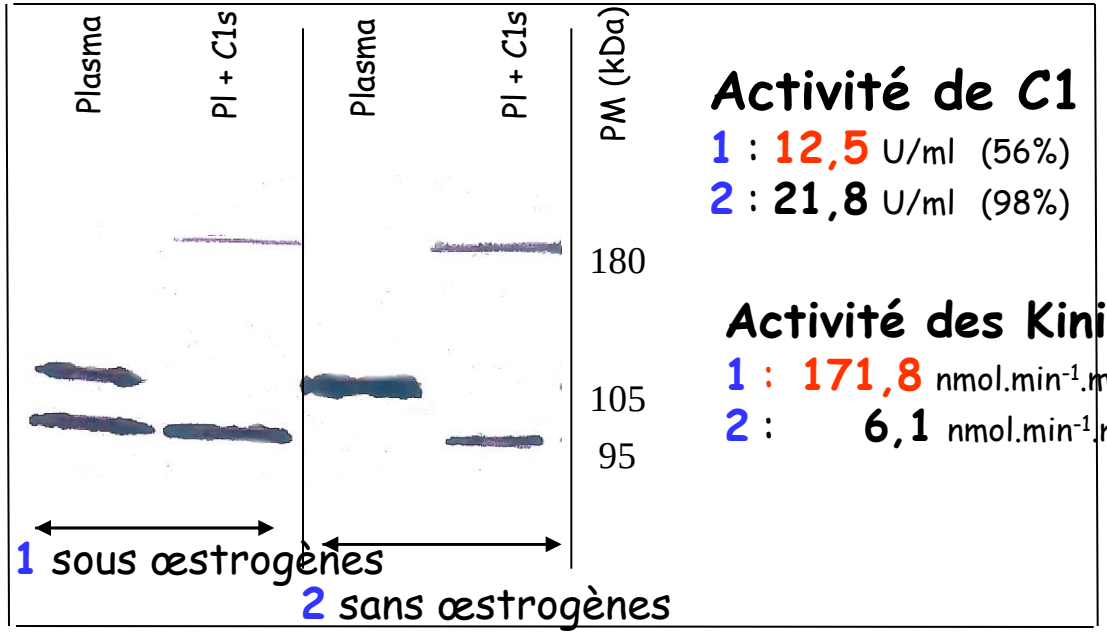
Elle a comme moyen de contraception :
Minidril (éthinyloestradiol 0,030 mg,
levonorgestrel 0,150 mg)

Exploration de C1 Inh :
Normale en pondéral et fonctionnel

En **décembre 2007**, changement d'OP :
Minesse (éthinyloestradiol 0,015 mg,
Gestodène 0,060 mg)
La fréquence des crises augmente.

Exploration de C1 Inh :
En janvier 2010 au décours d'1 AO

Exploration de l'angioedème Mme Paule (C1 Inh + Kininogénases)



Activité de C1 Inh

1 : 12,5 U/ml (56%) *(VR : 22,3)*

2 : 21,8 U/ml (98%)

Activité des Kininogénases

1 : 171,8 nmol.min^{-1}.ml^{-1} (x40) *(VR : 4,3)*

2 : 6,1 nmol.min^{-1}.ml^{-1}

Sa mère présente des douleurs abdominales chroniques, n'a jamais pris d'oestrogènes exogènes. Entre 2005 et 2010 prise de Raloxifène (Evista) pour une ostéoporose.

Même exploration que chez sa fille :

clivage de C1 Inh qui disparaît à l'arrêt du médicament.

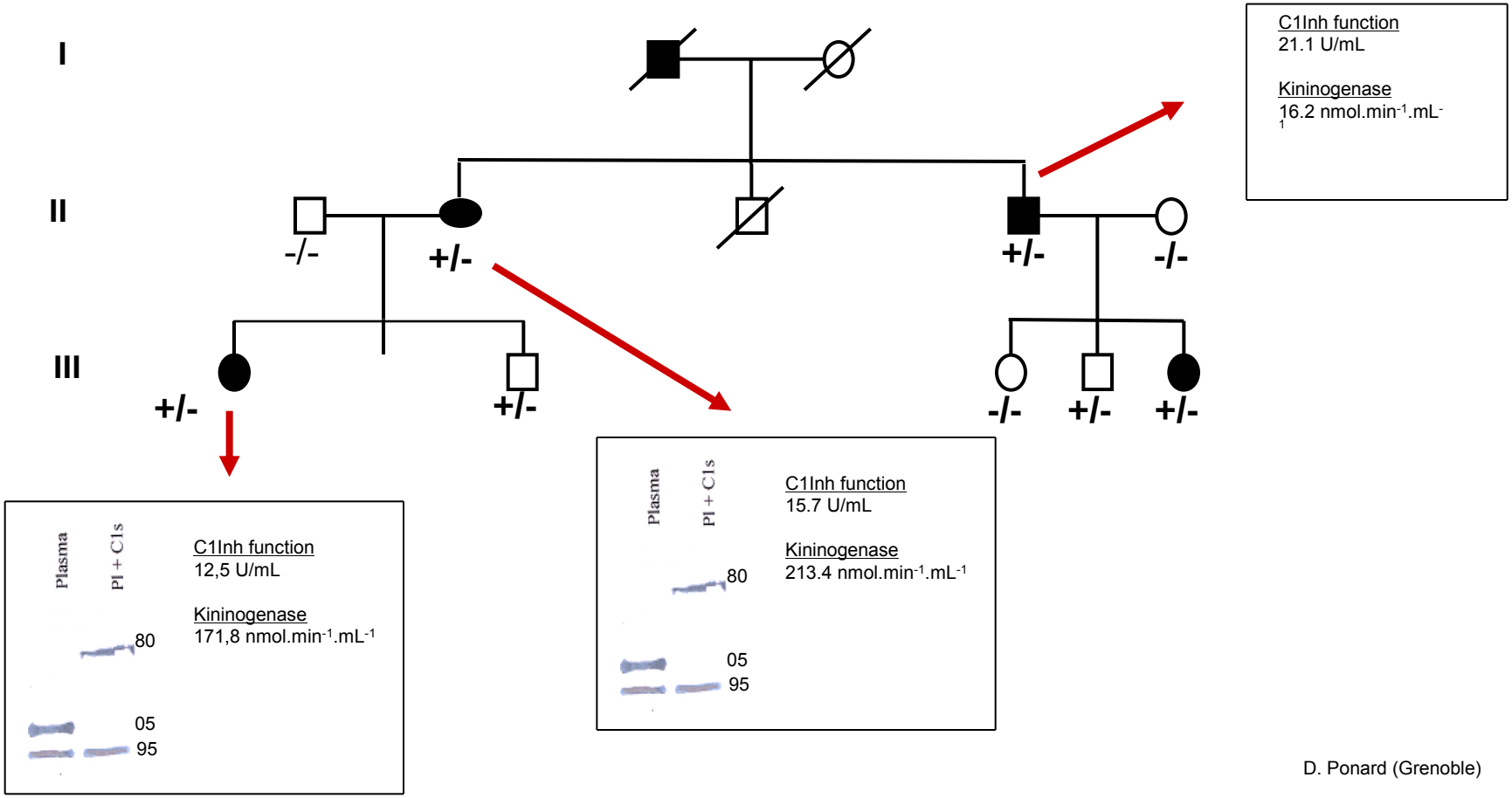
poursuite de l'interrogatoire familial

Son oncle a fait 1 seul épisode d'AO facial dans sa vie

Son grand-père est DCD, nbreuses crises AO périphériques

Poursuite de l'interrogatoire familial, une cousine, dans 1 autre région, AO mains pieds fortement majorés lors des grossesses.

Recherche de la mutation sur le gène *F12* (p.Thr328Lys) **codant pour le Facteur XII**.



D. Ponard (Grenoble)

A retenir

1° diagnostic posé : angioedème idiopathique non histaminique.

❖ Crises d'AO dans les 2 sexes.

❖ Crises chez les femmes en relation avec la prise d'oestrogènes, les grossesses, quelques fois indépendantes,
les produits modulateurs sélectifs du récepteur des oestrogènes,
l'hyperoestrogénémie relative,

❖ Crises s'atténuent avec Acide Tranexamique, dans le temps l'effet peut diminuer, disparaître, revenir.

❖ Crises présentes chez les hommes, moins fréquentes et moins sévères (sans prise de Ttt vis-à-vis de la balance hormonale, attention Dutastéride)
Plusieurs hommes, moins de 50 ans sont transmetteurs, sans symptômes.
Aucun homme n'aura de prophylaxie.

❖ diagnostic d'AOH III.

Observation : discussion

1- Quel diagnostic auriez-vous posé en 2007 ?

- Dosage de C1Inh normal (pondéral, fonctionnel)
- AO idiopathique non histaminique

2- Quelles questions supplémentaires posez-vous à cette patiente lors de la nouvelle cs de 2010 ?

- Contraception : Minidril jusqu'en juin 2007
  puis Minesse (moins dosée en oestrogènes).
- Antécédents familiaux d'AO : **oui (mère, grand-père, oncle, cousine)**
- Caractéristiques cliniques des AO : I**dentiques**
- Facteurs déclenchants : **Stress**
- Signes associés ? : **non** (localisation différente des AO)

D. Ponard (Grenoble)

Observation : discussion

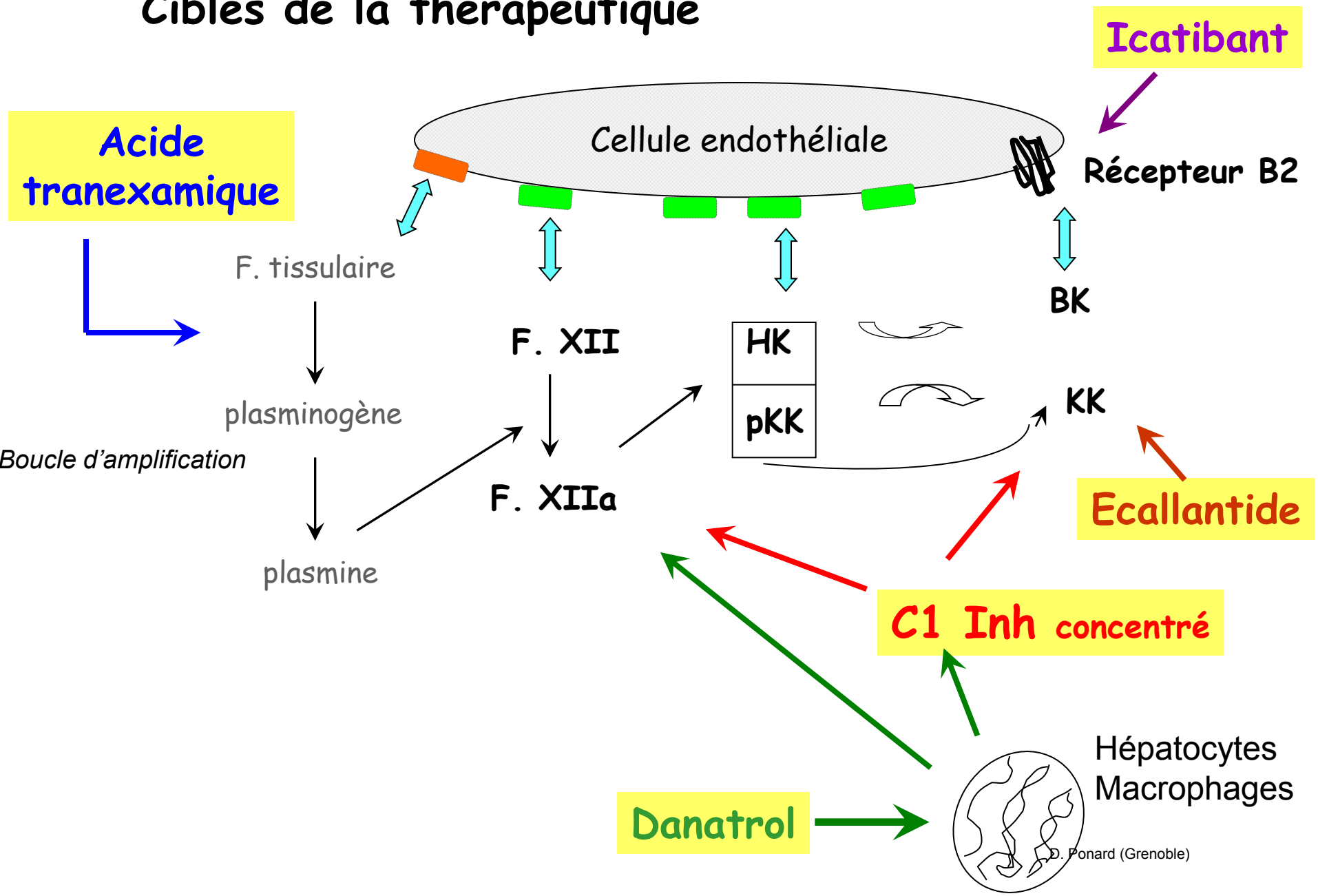
3- Proposez-vous des examens complémentaires ? Si oui lesquels ?

- Dosage de C1inh : - valeur pondérale normale,
  - activité abaissée à 56% de la référence
- Activité kininogénases ↗ :
  172 nmol/ml/min (2,3-5,6) au cours d'1 crise (x40)

4- Quel traitement proposez-vous à cette patiente ?

- Acide tranexamique (1 gr x 3 /jour en traitement de fond)
- Arrêt de la prise d'oestrogènes exogènes mise sous progestatif

Cibles de la thérapeutique



D. Ponard (Grenoble)

kininoformation : Systèmes inducteurs

Génique ?

Femmes :

- oestrogènes : exogènes, endogènes, phyto-oestrogènes
- molécules ciblant les récepteurs oestrogéniques :
  raloxifène (ostéoporose), tamoxifène (Kcer sein), ….

Hommes :

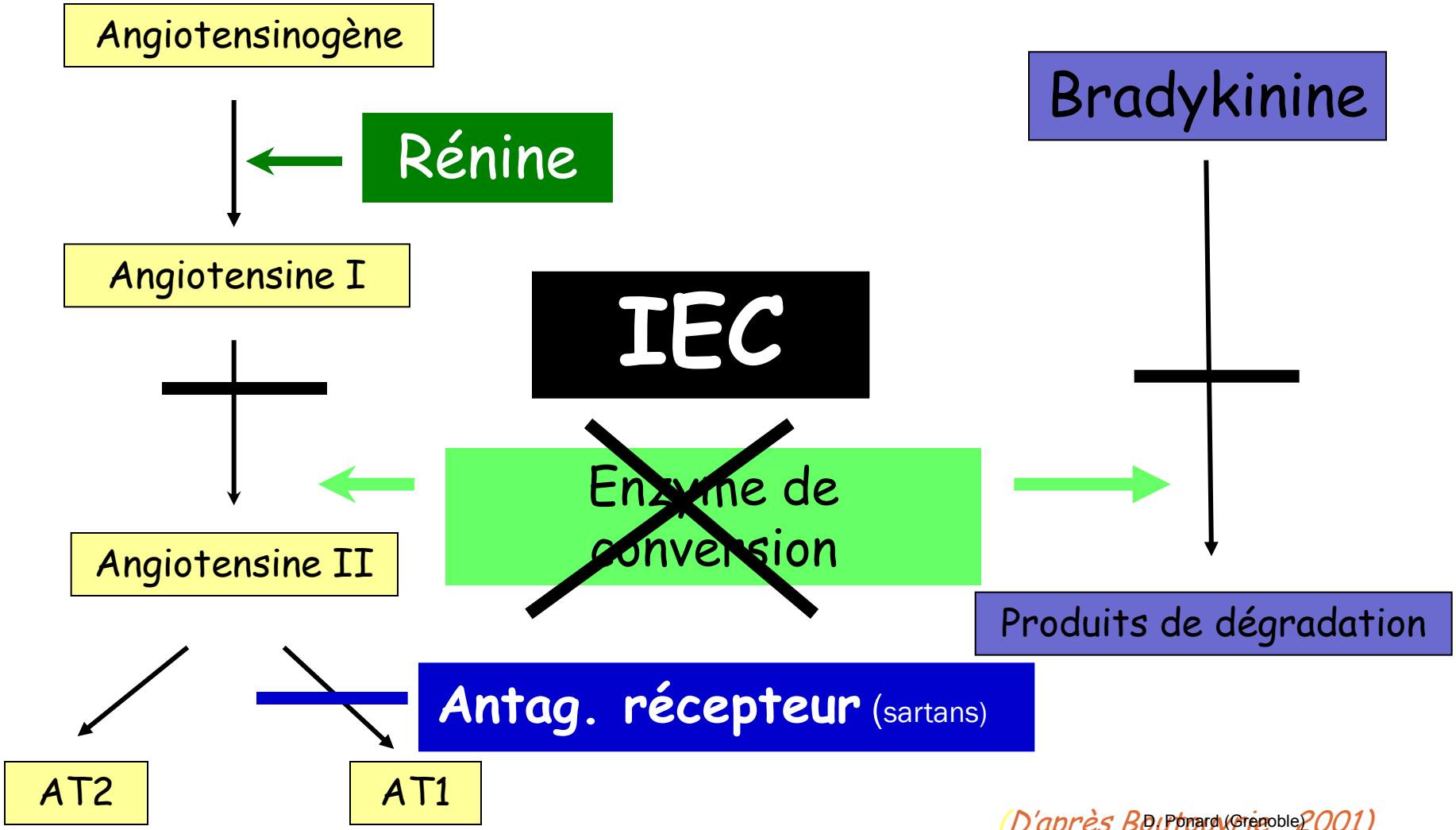
- hypo-androgénémie (Lignée gonadotrope : Testostérone, delta 4 androstènedione, FSH, LH, prolactine, SHBG (Sex Hormone-binding globulin), estradiol, estrone)
- anti-androgène (dutastéride : inhibiteur du métabolisme de testostérone))

Catabolisme des kinines : AO iatrogènes

Svt chez porteur polymorphisme gène APP

- IEC (enalapril) = 1% des patients Ttt
- Vasopeptidase inhibiteurs (omapatrilat)
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : sartans (losartan)
- anti rénine (aliskirène)
- gliptines (inhibiteur DPPIV)

Mode d'action des IEC et des antagonistes des récepteurs de AT II



(D'après Bourbouze, 2001)