

Revue générale

Angioœdèmes bradykiniques

RÉSUMÉ : L'angioœdème (AO) est une entité multiple et protéiforme, non rare, dont la nosographie et la nosologie sont plus complexes que ce qui a été enseigné jusqu'alors. Cela aura une importance pour optimiser, à l'avenir, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients souffrant d'AO au-delà des classiques déficits en C1Inh (inhibiteur de la C1 estérase) et des AO iatrogènes survenant sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

La cause moléculaire responsable de l'AO dans certaines familles n'est pas encore identifiée. L'exploration des mécanismes physiopathologiques qui unissent parfois angioœdèmes bradykiniques (AOBK) et AO histaminiques permettront sans aucun doute de revoir profondément la nosologie et la prise en charge des patients souffrant d'AO aujourd'hui inclassés.

L'affirmation de la responsabilité de la bradykinine (BK) pour le diagnostic biologique étiologique d'un AO reste le plus grand défi en pratique clinique. La prise en charge thérapeutique repose aujourd'hui sur les concentrés de C1Inh et l'icatibant. Elle va progresser avec la mise à disposition prochaine de traitements sous-cutanés ou oraux. Cela améliorera sans aucun doute la qualité de vie des patients souffrant d'AOBK.



L. MARTIN
Service de Dermatologie, CHU, ANGERS.

L'angioœdème (AO) est un gonflement sous-cutané ou sous-muqueux, segmentaire, transitoire et récidivant. Les localisations sous-cutanées les plus communes (mains, pieds et organes génitaux externes) n'ont pas de caractère de gravité. *À contrario*, les localisations au visage (*fig. 1*) et sous-muqueuses, en particulier linguales ou pharyngo-laryngées, peuvent engager le pronostic vital par asphyxie. Les localisations intestinales, responsables de douleurs abdominales vives, sont parfois difficilement rattachées à un AO car peu spécifiques.

L'AO est un **syndrome** aux causes multiples. On oppose classiquement les AO liés à une activation mastocytaire (associés à une histaminolibération et survenant typiquement dans le cadre d'une urticaire aiguë ou chronique) aux AO bradykiniques médiés par la bradykinine (AOBK). Mais il est souvent difficile cliniquement d'affirmer la nature histaminique ou bradykinique



Fig. 1.

d'un AO. En effet, il n'existe pas à ce jour de dosage sanguin permettant d'affirmer en routine la nature bradykinique d'un AO. La kininoformation peut être indirectement appréciée par la démonstration du clivage du kininogène de haut poids moléculaire (HMWK) dans le plasma [1]. En pratique clinique, la

I Revues générales

réponse aux thérapeutiques utilisées en poussée est utile pour effectuer un premier “tri” : les AOBK ne répondent pas aux antihistaminiques, à l’adrénaline ou à la corticothérapie générale [2].

Les connaissances sur la physiopathologie des AO ont récemment progressé. Elles permettront certainement une nouvelle nosologie des AO, opposant de façon moins caricaturale les AOBK et les autres [2]. Cependant, de nombreuses questions demeurent.

Physiopathologie des angiœdèmes bradykiniques

La connaissance du métabolisme de la bradykinine (BK) permet de comprendre la physiopathologie des AOBK et leur prise en charge thérapeutique [3, 4]. La BK participe en physiologie au contrôle de la pression artérielle. Lorsqu’elle est en excès (par excès de production ou défaut d’élimination), elle entraîne une vasodilatation et une fuite de plasma dans les tissus. La BK est un produit de dégradation du HMWK. Cette dégradation est contrôlée par le facteur XIIa, la kallikréine et le C1Inhibiteur (C1Inh). La BK se fixe sur deux récepteurs (B2 et B1). Elle est inactivée par plusieurs kinases : l’aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA) et la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ces deux dernières enzymes sont la cible des IEC (inhibiteurs de l’enzyme de conversion) et des gliptines, ce qui explique la survenue d’AO iatrogènes par accumulation de BK chez certains patients [5].

Les principales avancées physiopathologiques récentes en matière d’AOBK concernent les connections entre accumulation de BK et activation mastocytaire. Les équipes de Renné et Maas ont ainsi montré les relations intimes entre production de BK et activation mastocytaire [3, 6]. Elles questionnent utilement la classique opposition frontale entre AOBK et AO histaminiques qui ne s’accorde pas toujours avec la réalité clinique... [2].

Angiœdème héréditaire par déficit en C1Inh

L’angiœdème par déficit héréditaire en C1Inh (C1Inh-AOH) est le prototype des AOBK [7]. Il est associé à un déficit fonctionnel de la serpine C1Inh, codée par le gène *SERPING1*. Plusieurs centaines de mutations ont été identifiées. C1Inh-AOH est une affection autosomique dominante de pénétrance et d’expressivité variables. Sa prévalence est de l’ordre de 1/50 000. Les premières manifestations angiœdémateuses surviennent dès l’enfance, à un rythme très variable. Les localisations des crises sont également variables : sous-cutanées, sans gravité mais potentiellement gênantes dans la vie quotidienne, menaçant le pronostic vital par leur localisation orale, linguale ou ORL, ou douloureuses quand elles sont digestives.

Bien que cette affection soit classique, le diagnostic est encore porté avec plusieurs années de retard dans les cas survenant *de novo*. Les patients porteurs d’un C1Inh-AOH sont encore trop souvent et trop longtemps étiquetés “allergiques”... Le diagnostic est affirmé sur l’activité fonctionnelle plasmatique de C1Inh, qui est très inférieure à 50 % des valeurs normales. Le simple dosage pondéral est insuffisant car il peut être normal dans les C1Inh-AOH de type II (environ 15 % des cas de C1Inh-AOH) où la protéine C1Inh est dysfonctionnelle mais de poids moléculaire normal. La baisse de C1Inh doit être complétée par la recherche d’une mutation du gène *SERPING1*.

La prise en charge d’un C1Inh-AOH est maintenant bien codifiée et doit bénéficier d’un programme d’éducation thérapeutique. Une visite de suivi au moins annuelle est recommandée. Les patients peuvent également se rapprocher de l’association des malades souffrant d’AO (www.amsao.fr). La prise en charge thérapeutique dépend de la fréquence et de la sévérité des AO. On distingue trois situations : le traitement de la crise et les traitements prophylactiques à long et court terme. Les crises non sévères

peuvent ne pas être traitées ou bien traitées par acide tranexamique. Les crises graves (AO du visage, de la langue, de la sphère ORL ou intestinale avec une EVA [échelle visuelle analogique] supérieure à 5) doivent être traitées par une injection intraveineuse (IV) de C1Inh (Bérinert, Cinryze ou Ruconest) ou sous-cutanée d’icatibant (Firazyr), un antagoniste du récepteur B2. Un traitement précoce procure une meilleure réponse.

Le traitement prophylactique à long terme est prescrit quand les poussées sévères ou handicapantes surviennent au moins une fois par mois. Seul Cinryze a l’autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Le recours aux androgènes tels que le danazol est devenu rare. La prophylaxie à court terme est indiquée pour des situations à risque de crise, par exemple une extraction dentaire, une chirurgie avec intubation oro-trachéale ou un événement important de la vie (mariage, examen...). Le traitement des crises sévères de l’enfant est actuellement limité aux injections IV de C1Inh. L’icatibant devrait prochainement bénéficier d’une extension d’AMM pour l’enfant entre 2 et 18 ans. Si la grossesse, et plus généralement les expositions aux estrogènes, sont de classiques facteurs d’aggravation des C1Inh-AOH, les macroprogestatifs réduisent la fréquence des crises.

Il existe également des AO par déficit acquis en C1Inh chez des patients présentant une lymphoprolifération (LLC [leucémie lymphoïde chronique], MGUS [gammopathie monoclonale de signification indéterminée], lymphome...) ou une connectivite [8]. La présentation clinique est identique à celle des C1Inh-AOH mais les manifestations ne commencent que dans la seconde moitié de la vie. Les concentrés de C1Inh et l’icatibant sont efficaces dans les atteintes sévères. Le traitement de la maladie causale (lymphome) peut permettre la guérison de ces AOBK. L’efficacité du rituximab a été rapportée dans certains cas [8].

Autres angioédèmes bradykiniques

D'autres AOBK, héréditaires ou iatrogènes, ont été décrits. Certains AO héréditaires sont associés à une mutation du gène *F12* [9]. La présentation clinique de ces FXII-AOH n'est pas différente de celle des C1Inh-AOH mais les femmes sont très majoritairement atteintes et deviennent symptomatiques lorsqu'elles sont exposées à des estrogènes (contraception ou grossesse). Biologiquement, C1Inh est normal mais il existe une "hyperactivité" du facteur XII (non mesurée en routine). Le diagnostic repose sur le génotypage de *F12*. Le traitement est superposable à celui des C1Inh-AOH, mais hors AMM. Des familles de patients sont connues avec une transmission autosomique dominante de l'AO mais sans mutations de *SERPING1* ou *F12*. Il ne fait donc pas de doute que d'autres anomalies constitutionnelles restent à identifier.

Les AOBK iatrogènes les plus fréquents sont attribués aux IEC (0,7 % des patients traités). Ils surviennent majoritairement au niveau du visage et de la langue [5]. Le diagnostic formel est difficile car le délai de survenue est variable – entre quelques jours à quelques années après l'introduction du traitement – et parce que l'imputabilité de l'IEC n'est toujours que présomptive en raison de l'absence de marqueurs biologiques d'AOBK. Après survenue d'un AO, tous les IEC sont contre-indiqués. Il existe une intolérance croisée avec les ARA2 (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2) dans 10 % des cas. La survenue des AOBK sous IEC repose vraisemblablement sur le défaut acquis de catabolisme de la BK, aggravé en cas de coprescription avec d'autres antagonistes des kininases comme les gliptines. Il existe enfin des AO par augmentation de la kininoformation sous pilule contraceptive estrogénique [10]. Leur nature bradykinique est démontrée par la présence d'un déficit fonctionnel partiel de C1Inh et d'un clivage de HMWK. La prise en charge thérapeutique des épisodes sévères est hors AMM.

POINTS FORTS

- L'angioédème (AO) est un gonflement sous-cutané ou sous-muqueux segmentaire, transitoire et récidivant. Les localisations sous-cutanées n'ont pas de caractère de gravité contrairement aux localisations linguales ou pharyngo-laryngées qui peuvent engager le pronostic vital par asphyxie. Les localisations intestinales, responsables de douleurs abdominales vives, sont peu spécifiques.
- L'AO est un syndrome aux causes multiples. On oppose classiquement les AO liés à une histaminolibération aux AO médiés par la bradykinine (AOBK). Il est souvent difficile en pratique urgente d'affirmer la nature d'un AO car il n'existe pas de dosage sanguin permettant d'affirmer en routine la nature bradykinique d'un AO.
- L'AO par déficit en C1Inh est le prototype des AOBK. Le diagnostic est encore porté avec plusieurs années de retard alors que la prise en charge est spécifique, reposant sur un programme d'éducation thérapeutique et le recours aux concentrés de C1Inh ou à l'icatibant pour les crises sévères.
- Les AOBK iatrogènes les plus fréquents sont attribués aux IEC. Le diagnostic formel est difficile car le délai de survenue est très variable et parce que l'imputabilité de l'IEC n'est toujours que présomptive en raison de l'absence de marqueurs biologiques d'AOBK.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEFENDI F, CHARIGNON D, GHANNAM A *et al.* Enzymatic assays for the diagnosis of bradykinin-dependent angioedema. *PLoS One*, 2013;8:e70140.
2. DESSART P, DEFENDI F, HUMEAU H *et al.* Distinct conditions support a novel classification for bradykinin-mediated angio-oedema. *Dermatology*, 2015;230:324-331.
3. HOFMAN ZL, RELAN A, ZEERLEDER S *et al.* Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Local manifestations of a systemic activation process. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:359-366.
4. ZURAW BL, CHRISTIANSEN SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:216-229.
5. JAVAUD N, ACHAMIAL J, REUTER PG *et al.* Angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors: Attack severity, treatment, and hospital admission in a prospective multicenter study. *Medicine* (Baltimore), 2015;94:e1939.
6. HOFMAN Z, DE MAAT S, HACK E *et al.* Bradykinin: Inflammatory product of the coagulation system. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:152-161.
7. LONGHURST H, CICARDI M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*, 2012;379:474-481.
8. GOBERT D, PAULE R, PONARD D *et al.* A nationwide study of acquired C1Inhibitor deficiency in France: characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine* (Baltimore), 2016;95:e4363.
9. CICHON S, MARTIN L, HENNIES HC *et al.* Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, 2006;79:1098-2104.
10. GIARD C, NICOLIE B, DROUET M *et al.* Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology*, 2012;225:62-69.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec la société Shire.