

# Physiopathogénie de L' Angioedème Hériditaire (AOH)

*Yousr Gorgi, Imen Sfar*

*Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Charles Nicolle*

*STMRA, 12-14 Décembre 2019*

# Historique des AO

1882

- 1<sup>ère</sup> description par Von Quincke ( *Angeon*= vaisseau et *Oidéma*= tumeur / gonflement)

1917

- Crowder et Crowder montre que AOH est transmis selon le mode autosomique dominant

1963

- Donaldson et Evans montrent que l'AOH est lié à 1 déficit quantitatif ou qualitatif en C1Inh

1972

- 1<sup>er</sup> cas d'AO acquis publié dans le cadre d'1 syndrome lymphoprolifératif

1976

- Efficacité du Danazol dans l'AOH (étude en double aveugle

1986

- 1<sup>er</sup> cas d'AO acquis par anticorps anti-C1Inh
- Gène du C1Inh identifié sur le chromosome 11

1998

- La bradykinine= médiateur de l'AOH

2002

- Modèle murin de l'AOH réalisé par Pr. Davis

2004

- 1<sup>er</sup> essai thérapeutique avec 1 Inh de la kallikreine et 1 antagoniste du Rc Bradykinine

# Classification des AO

Angioedème  
Histaminique

Angioedème  
Bradykinique

- ❑ Les AO peuvent être présents dans un certain nombre de pathologies.
- ❑ Les principales étiologies d'AO sont :
  - Angioedèmes histaminiques
  - Angioedèmes allergiques
  - Angioedèmes récurrents idiopathiques
  - **Angioedèmes bradykiniques**
  - Angioedèmes secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
  - Angioedèmes physiques et cholinergiques
  - Syndrome de Gleich
  - Vascularite urticarienne
  - hypocomplémentémique de McDuffie ou syndrome de MacDuffie



# Angioedèmes Bradykiniques

## • Héréditaire



### Facteurs déclenchant:

- ❖ Stress émotionnel
- ❖ Traumatisme physique
- ❖ Fatigue
- ❖ Modifications hormonales chez la femme grossesses, menstruations, pilule oestroprogestative
- ❖ Certaines situations sont également à risque: interventions chirurgicales, soins dentaires
- ❖ Contexte familial

## • Acquis

### ❖ médicamenteux

- Utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
  - Dextrans qui active le FXII
  - Sartans antagoniste de l'angiotensine II (AAII)

### ❖ Autoanticorps anti-C1Inh

MAI (LED, PR, SGS,,)

### ❖ Consommation excessive du C1Inh

- Dysglobulinémie monoclonale indéterminée
- Hémopathie
- infections

# Le Syndrome d'AOH

œdème angioneurotique ou maladie de Quincke

œdème des tissus sous- cutanés

et/ou

sous-muqueux



- Respiratoire (Sphere ORL)
- Tube digestif (Sd subocclusif)
- Génito-urinaire

- Maladie rare à transmission autosomique dominante
- Installation brutale et imprévisible
- Localisé et transitoire
- Disparition +/- rapide (5j) sans séquelles
- Aspect blanc mou et déformant
- Isolé, sans prurit/urticaire ni desquamation
- Peut être douloureux
- Récidivant
- Non réponse aux corticoïdes et anti-histaminiques

# Différents génotypes d'AOH

## Type I et II

>250 mutations du gène SERPING1 (gène C1Inh) responsables d'AOH de types I et II

Mutations tout le long du gène

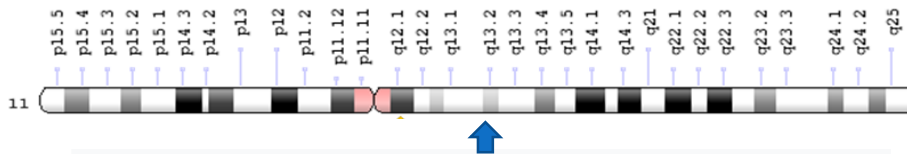
↓  
Taux plasmatique du C1Inh

↓  
AOH type I  
Quantitatif

Mutations exon 8

↓  
Perte fonction du C1Inh

↓  
AOH type II  
Qualitatif



Lieu cytogénétique: 11q12.1, le bras long (q) du chromosome 11 en position 12.1

Emplacement moléculaire: paires de bases 57 597 685 à 57 614 848 sur le chromosome 11  
(Homo sapiens, mise à jour de l'annotation publiée 109.20190905, GRCh38.p13) (NCBI)

## Type III

C1Inh Normal

- ❖ FXII Mutation
- ❖ Angiotensinogenase 1 mutation (ANGPI)
- ❖ Plasminogène mutation (PLG)

# Mécanismes physiopathologiques de l'AOH ; Type I & II

- AOH associé au déficit du

**C1-inhibiteur  
(C1-Inh)**

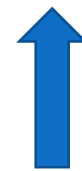


**Activation non  
contrôlée**

- Système contact de la  
coagulation



**Production excessive  
bradykinine**



- Voie classique/lectines  
du complément

# Le système complémentaire

## ▪ Plus d'une 30<sup>ème</sup> de protéines solubles et membranaires:

Protéines d'activation.

Protéines de régulations  
(C1Inh)

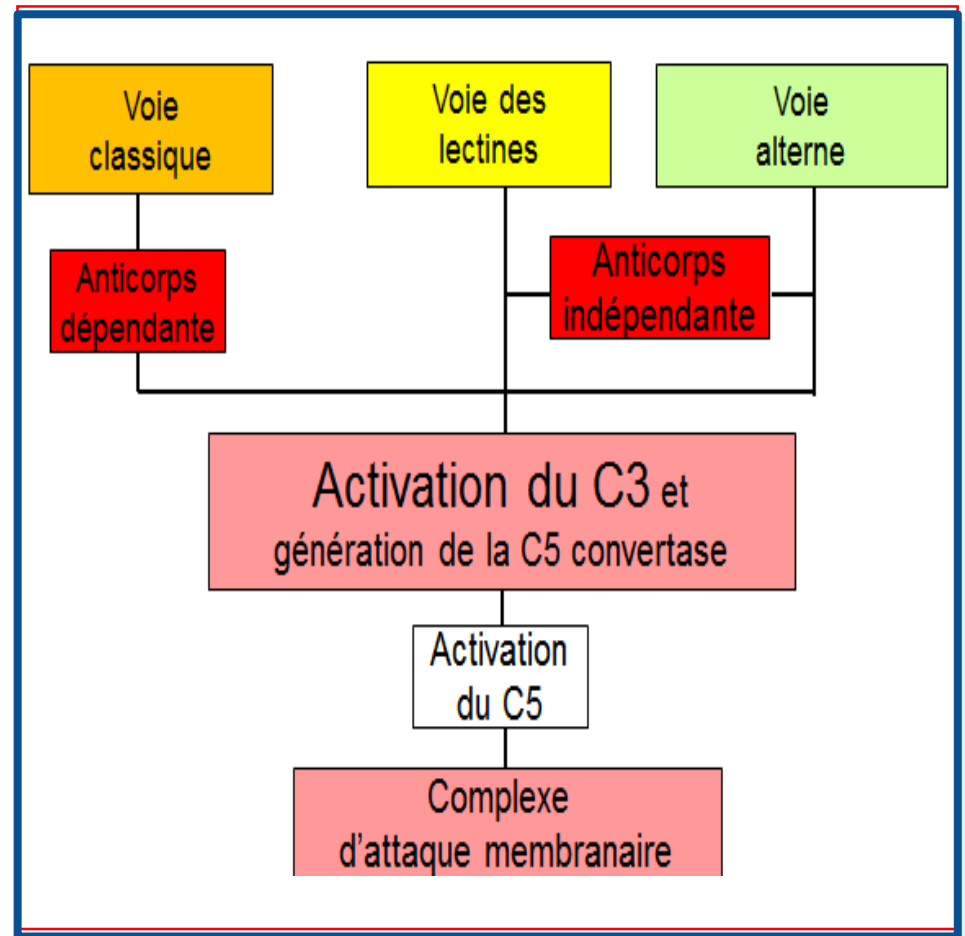
Récepteurs cellulaires des fractions du complément

## ▪ Activation en cascade selon trois voies .

Voie classique

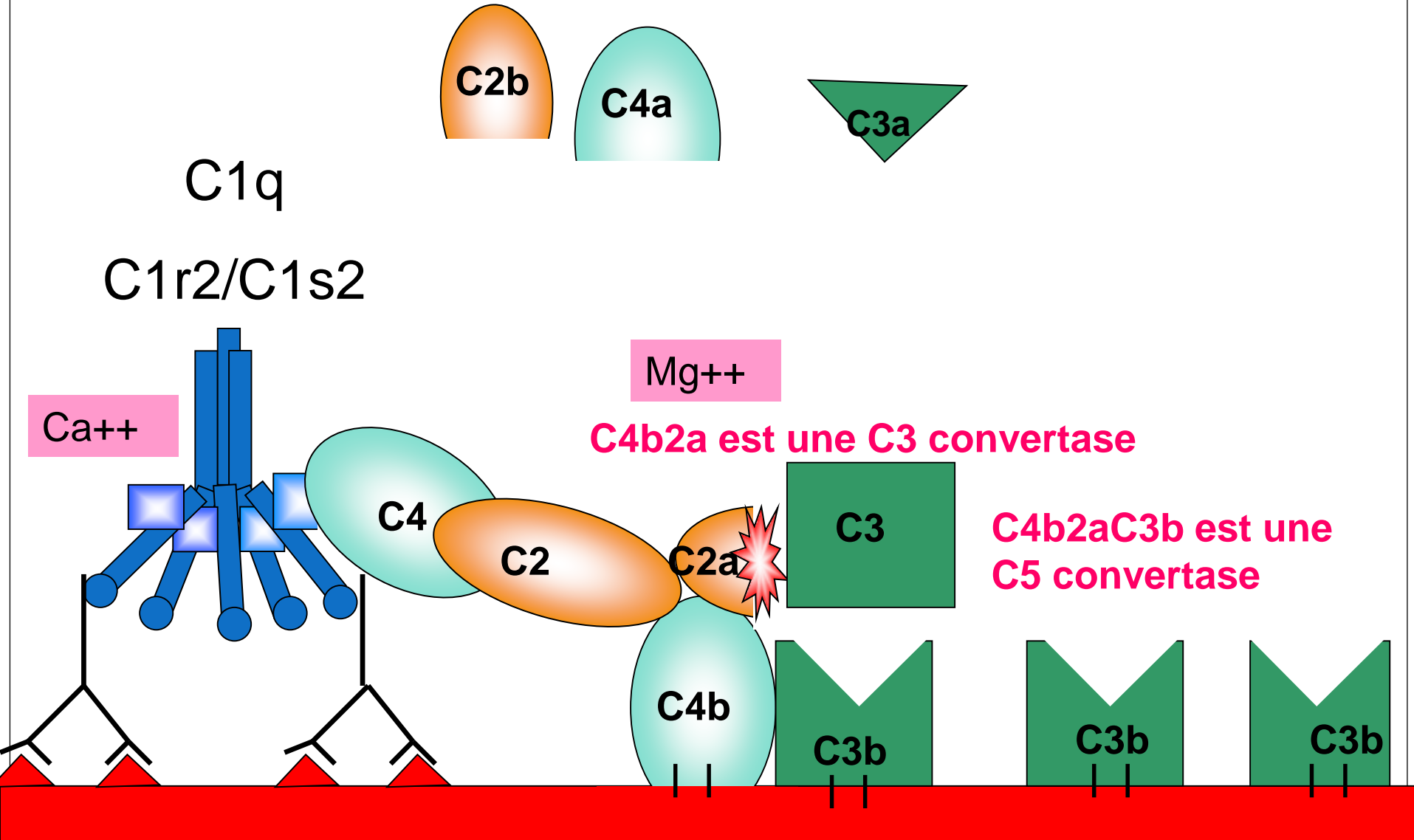
Voie des lectines

Voie Alterne

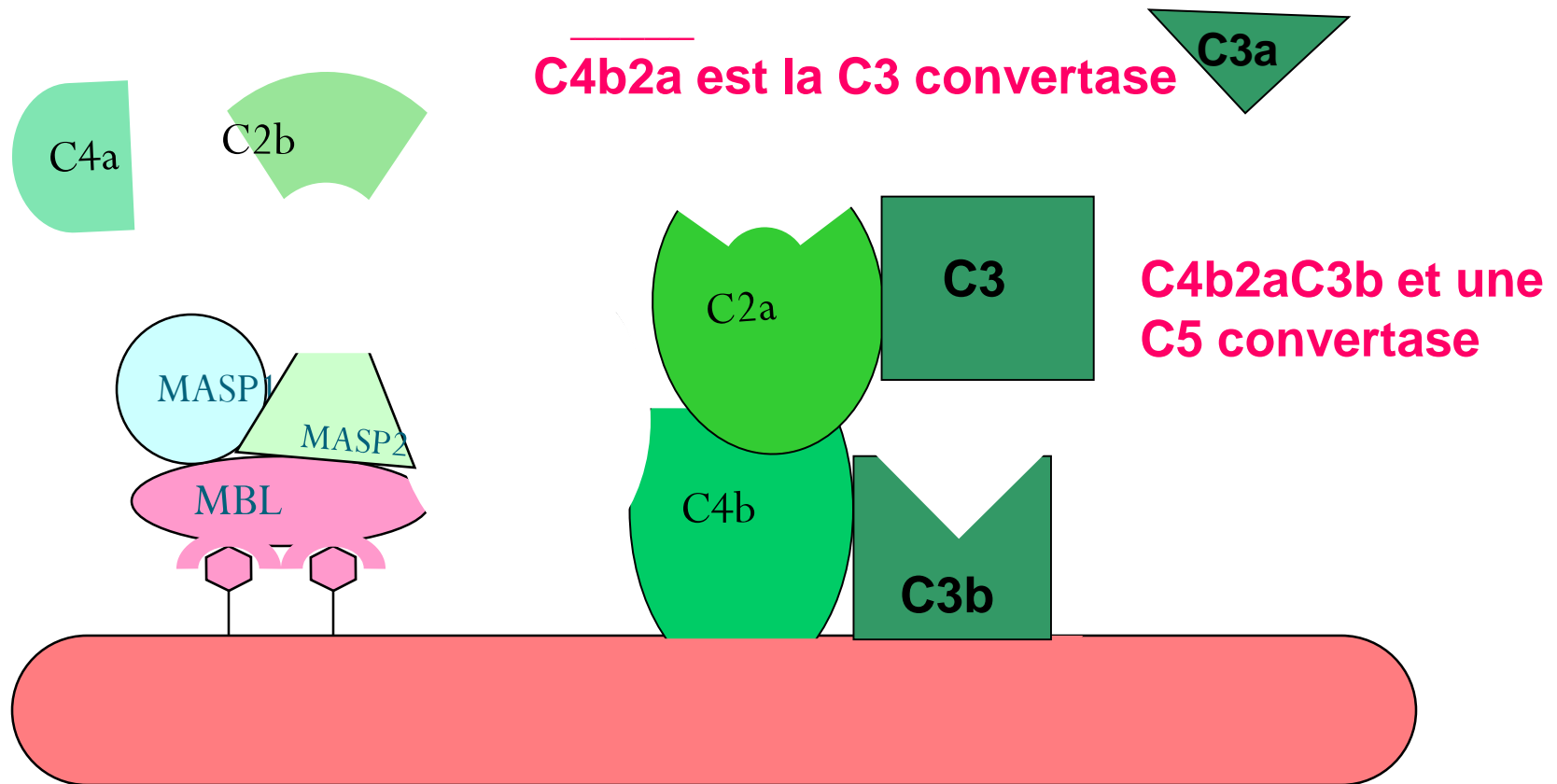




# Voie classique

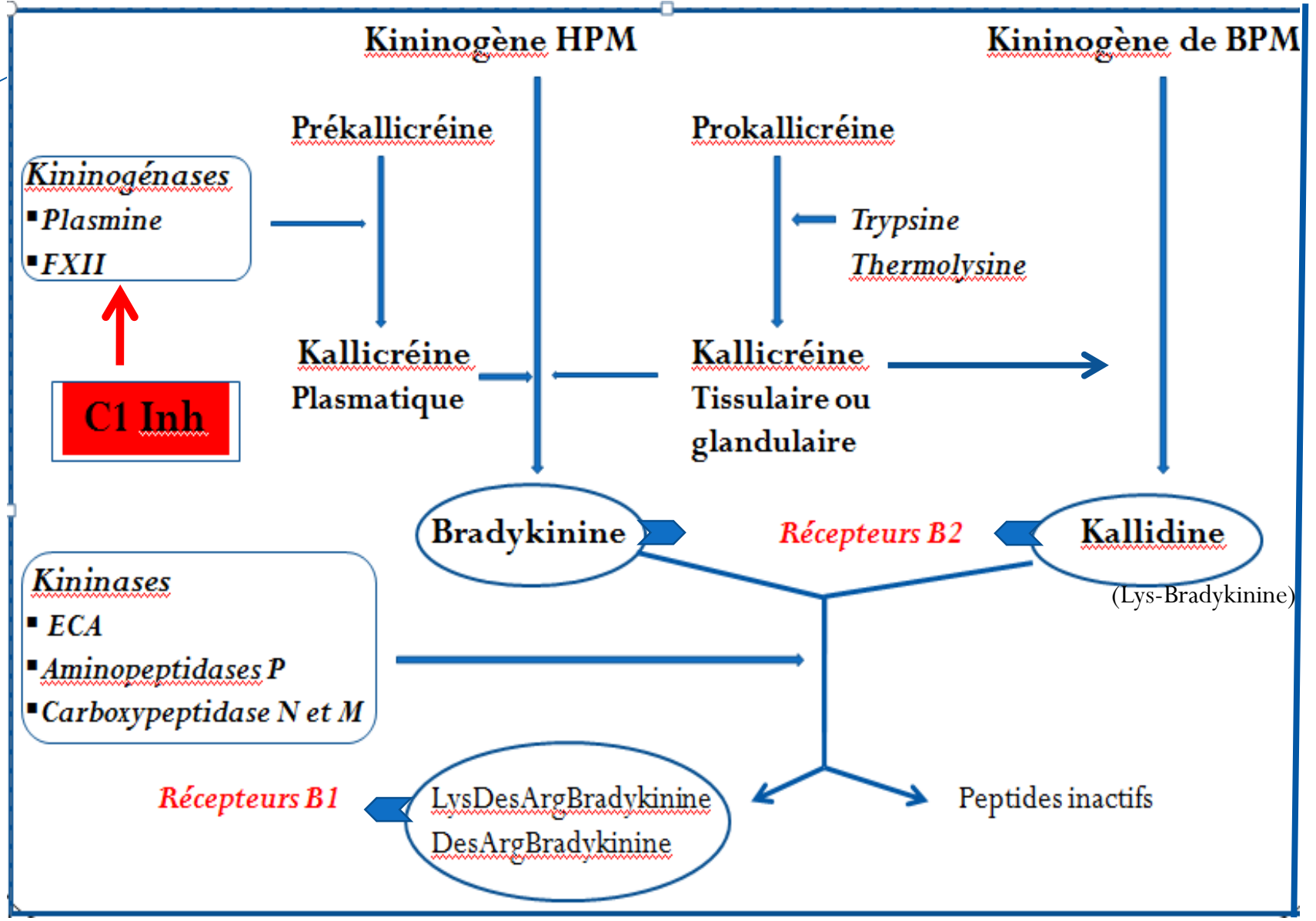


# Voie des lectines

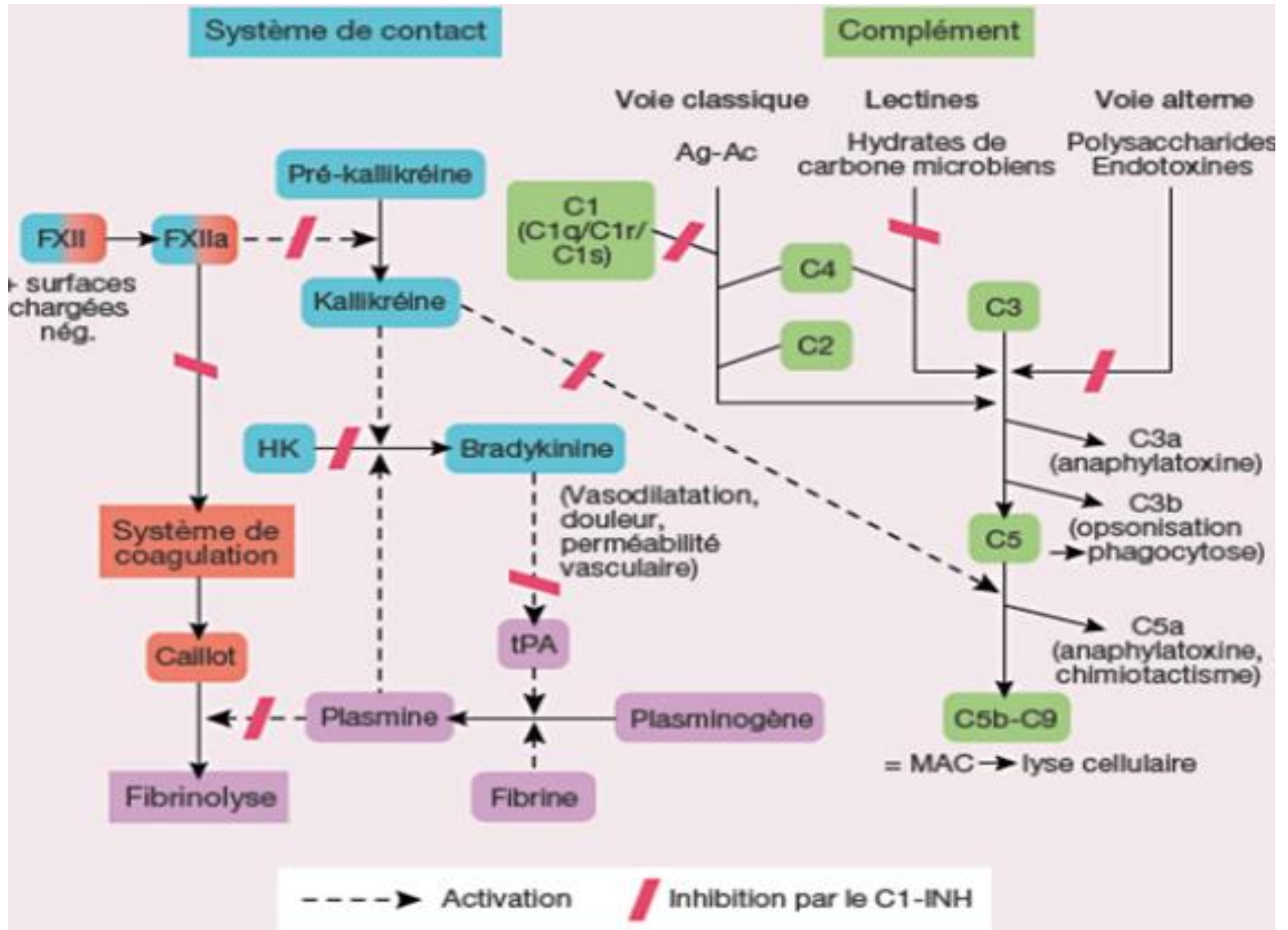


# Systeme kallicroine-kinine

B  
I  
O  
S  
Y  
N  
T  
H  
E  
S  
E  
  
C  
A  
T  
A  
B  
O  
L  
I  
S  
M  
E



# Fonctions du C1Inh dans les cascades des kinines et du complément



# Le C1 Inh

- ❑ Protéine plasmatique de la famille des serpines
- ❑ Inhibe certaines enzymes (les sérines protéases)
- ❑ Glycoprotéine monomérique
- ❑ Synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales
- ❑ Contrôle plusieurs systèmes:

La voie classique du complément



Inactivation  
C1sC1rC1q

Le système  
Kallicréine-kinine



Inactivation  
FXII  
kallicréine plasmatique  
plasmine

Les systèmes de la coagulation  
Voie intrinsèque et fibrinolyse

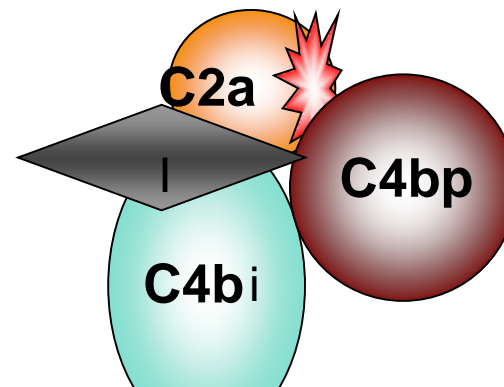
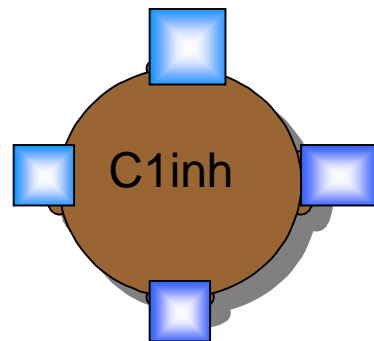
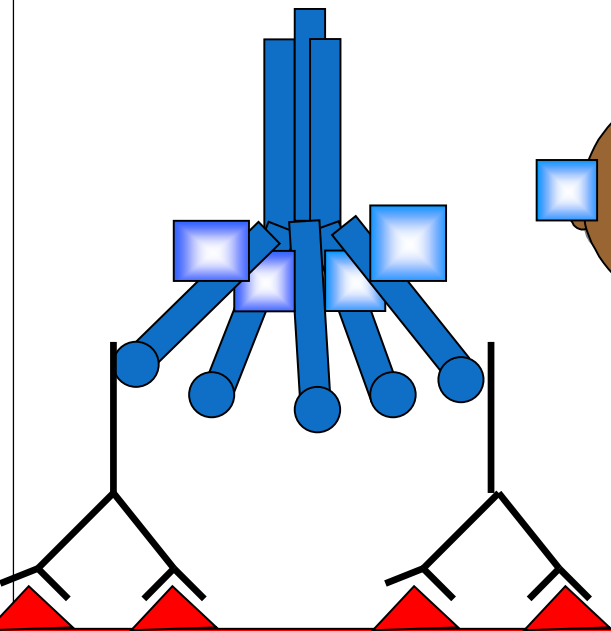


Inactivation  
FXII  
Plasmine

# Voie classique (régulation)

C1q

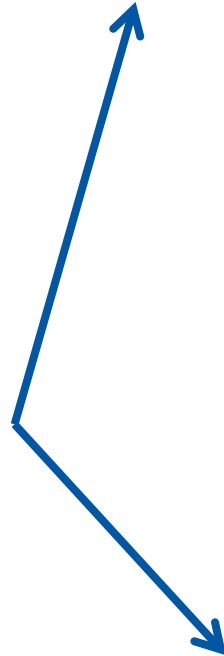
C1r2/C1s2



# Déficit du C1Inh



**Activation non  
contrôlée**



- **Système contact de la coagulation**



**Production excessive  
bradykinine**



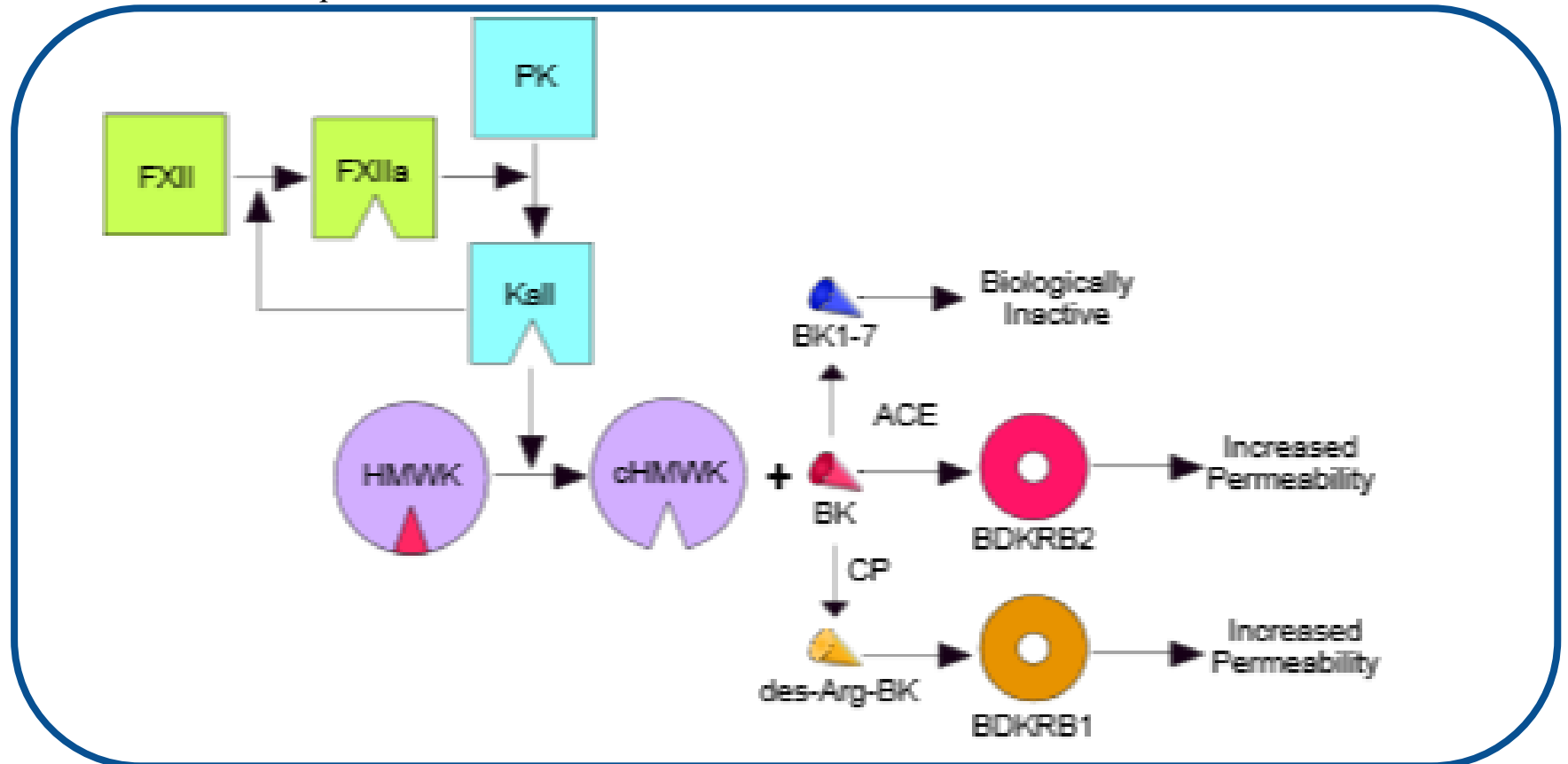
- **Voie classique/lectines  
du complément**

# Bradykinine

- ❑ Appartient à la famille des kinines
- ❑ 1/2 vie plasmatique < 1min
- ❑ Action locale paracrine
- ❑ Nano-peptide:

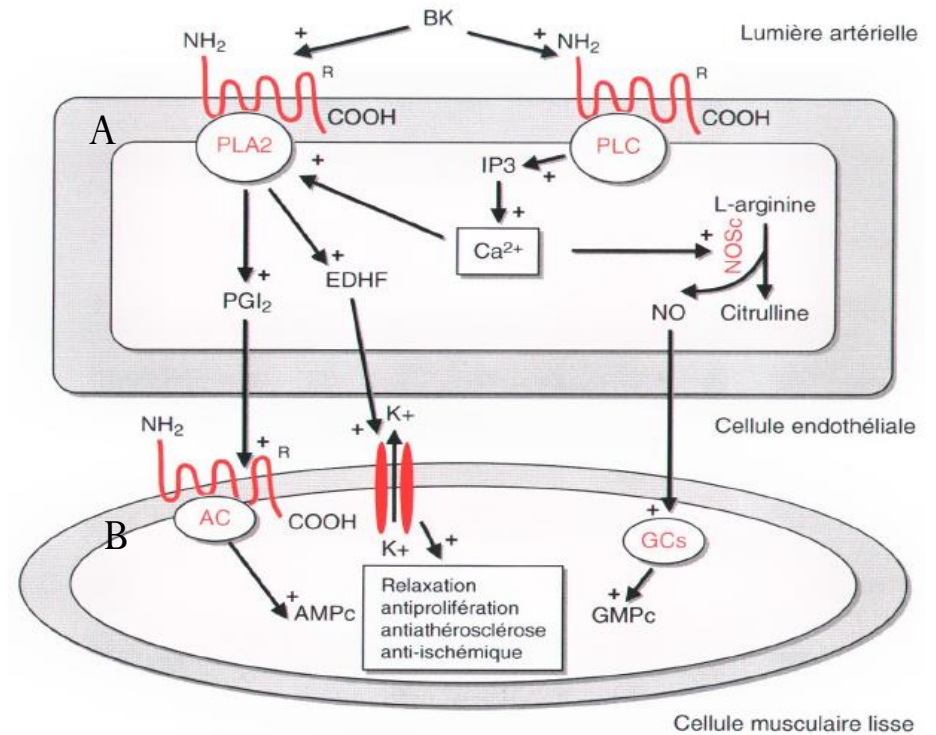
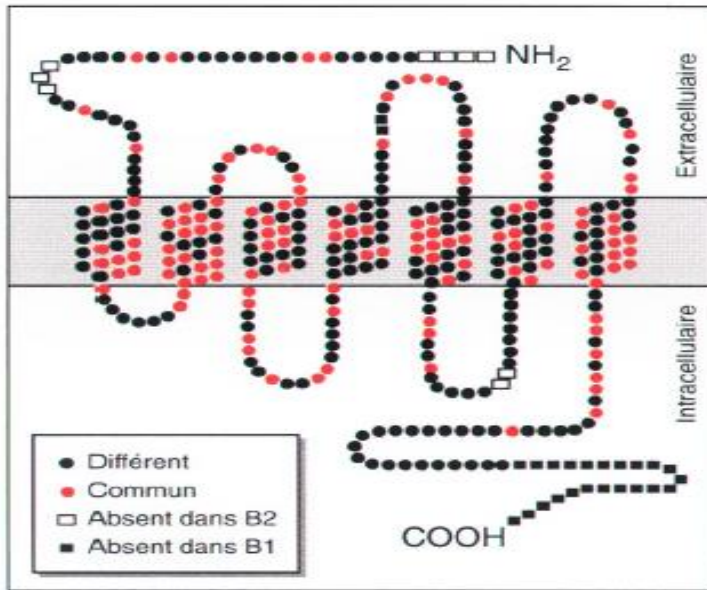
COOH-Arginine-Proline-Proline-Glycine-Phénylalanine-Serine-Proline-Phénylalanine-Arginine-NH<sub>2</sub>

- ❑ Action via des récepteurs B1/B2





# Les BDKRB1/B2



BK: bradykinine; EDF: endothelium derived hyperpolarizing factor; PG: prostaglandine; IP3: inosito triphosphate; NO: monoxyde d'azote

A. Transduction du signal via BDK-BDKRB2



B. Relaxation de la cellule musculaire



▲ Perméabilité vasculaire vasodilatation



**Angioedème**

	aa	ligands	Expression
<b>BDKRB2</b>	364	BDK Kallidine	Constitutionnelle ▲ Ischémie myocardique Prise de corticoïdes / œstrogènes
<b>BDKRB1</b>	353	LysDesArgBDK DesArgBDK	Inflammation stress

## Effets biologiques de la bradykinine

Système nerveux central et périphérique	B1-B2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ débit sanguin, PG et cytokines - stimulation fibres A<math>\delta</math> et C</li> <li>- régulation du système cardiovasculaire (<i>via</i> la libération de NA et de sérotonine)</li> </ul>
Iris	B2	- contraction
Trachée (préparation précontractée)	B2	- relaxation ( <i>via</i> les PG)
Poumons	B2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchoconstriction (<i>via</i> stimulation des fibres nerveuses libérant l'Ach)</li> <li>- ↑ sécrétion de mucus</li> </ul>
Cœur	B2	- ↑ fréquence et débit cardiaque
Artères coronaires	B2	- dilatation ( <i>via</i> NO et GMPc)
Rein	B1-B2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ débit sanguin rénal</li> <li>- ↓ résistance artériole afférente</li> <li>- diurétique, natriurétique</li> </ul>
Glandes sudoripares	B2	- transport de l'eau et des électrolytes
Iléon (cellules musculaires et épithéliales)	B2	- contraction ( <i>via</i> PG), sécrétion de Cl-
Duodénum	B2-B1	- relaxation (B2) puis contraction (B1)
Côlon (cellules musculaires et épithéliales)	B1	- contraction, sécrétion de Cl-
Vésicule biliaire	B2	- sécrétion de bicarbonate
Utérus	B2	- contraction
Ovaire	B2	- rupture du follicule
Spermatozoïde	B2	- ↑ mobilité
Fibroblastes	B2	- ↑ synthèse de collagène

PG: prostaglandine; fibre A: adrénergique; fibre C: afférente primaire non myélinisée; NA: noradrélanine; Ach: acétylcholine; NO: monoxyde d'azote,



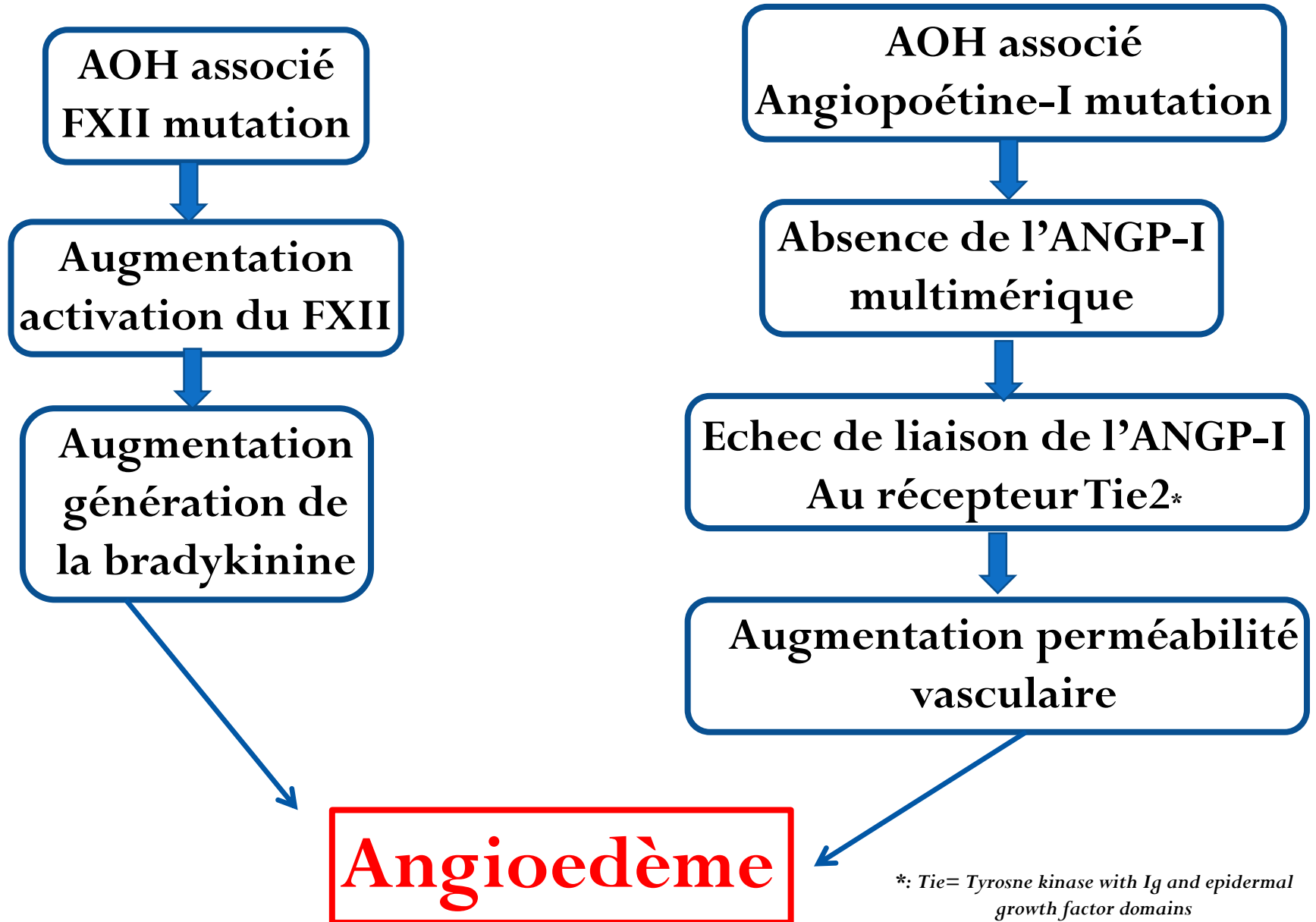
Œdème facial typique survenant au décours d'une crise d'OAN (collection Drs MT Guimépan et J Laurent).

## Profile complémentaire typique chez un malade atteint d'AQH type I ou II

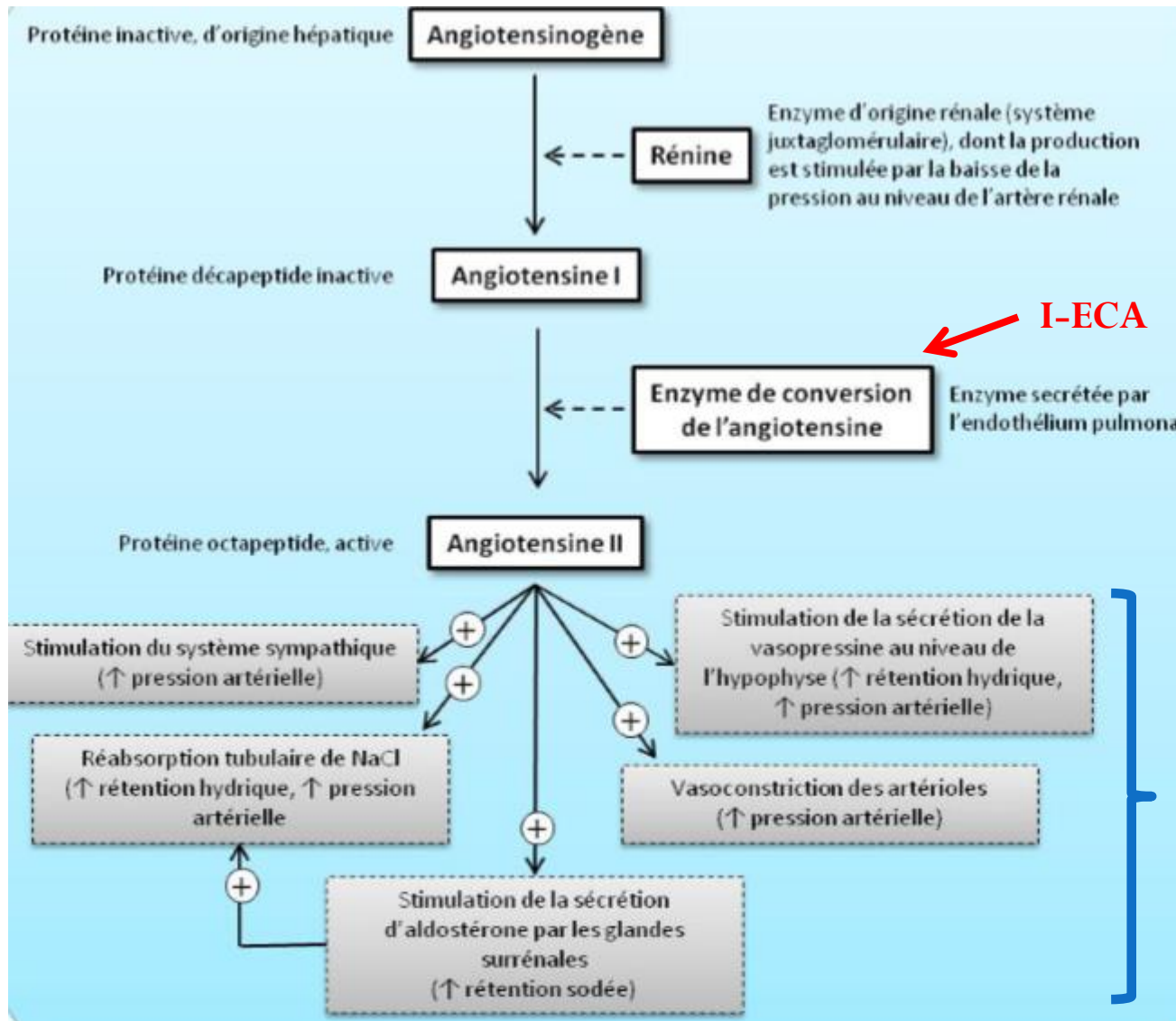
Paramètre	Modifications en cas d'OAN	Valeur normale
CH50	Abaissé lors des crises, normal ou bas en dehors	42-61 UH50/mL
C2	Bas (< 50 %) lors des crises, normal ou bas en dehors	70-115 %
C3	Normal ou très légèrement abaissé	0,53-1,15 g/L
C4	Indosable ou très bas, même en l'absence de crises	0,14-0,42 g/L
C1 Inh	Anormal, même en l'absence de crises	
— Dosage immunochimique de C1 Inh (1 <sup>re</sup> intention)	Très bas dans le type I héréditaire et acquis Bas, normal ou élevé dans le type II héréditaire Très bas ou légèrement abaissé dans le type II acquis	0,13-0,29 g/L
— Dosage fonctionnel de C1 Inh <sup>a</sup>	Effondré	80-120 %
Auto-anticorps anti-C1 Inh (laboratoires spécialisés) : IgG, IgM, IgA spécifique	Présents dans le type II acquis	

OAN : œdème angio-neurotique. <sup>a</sup> A demander seulement s'il persiste un doute sur le diagnostic après dosages immunochimiques habituels.

# Mécanismes d'AOH Type III



# Angioedème associé à I-ECA



**Angioedème**

↑  
Prolongation 1/2 vie  
De la bradykinine

↑  
Bradykinine

↓  
Peptides inactifs

**Régulation de la PA**

**Système Rénine-Angiotensine et homéostasie hydro-sodée**