

Revue générale

Diagnostiques biologiques des angioœdèmes bradykiniques

RÉSUMÉ : Le diagnostic biologique des angioœdèmes bradykiniques (AE-BK) repose en premier lieu sur l'exploration du C1 inhibiteur (C1Inh). En cas de déficit pondéral et/ou fonctionnel, une exploration du gène *SERPING1* doit être entreprise si la suspicion clinique est un AE héréditaire. Le dosage de C1q et la recherche d'un anticorps anti-C1Inh peut donner des éléments en faveur d'un AE-BK par déficit acquis en C1Inh. Si le dosage fonctionnel de C1Inh est normal et que la suspicion clinique d'AE-BK héréditaire est forte, il faut envisager la recherche d'une mutation sur les gènes *F12* ou *PLG*. Le diagnostic biologique des AE-BK est complexe et il ne faut pas hésiter à consulter un spécialiste du centre national de référence des AE (CREAK) pour le faire valider.



L. BOUILLET

Centre national de référence des angioœdèmes (CREAK),
Service de Médecine interne, CHU Grenoble Alpes,
GRENOBLE.

L'angioœdème (AE) est un syndrome clinique se caractérisant par un gonflement localisé sous-cutané ou sous-muqueux. Ce gonflement peut toucher toutes les parties externes du corps mais aussi toute la sphère ORL et les muqueuses digestives. Il existe 2 grandes types d'AE [1] :

- les AE histaminiques secondaires à une activation mastocytaire spécifique ou non, pathologies les plus fréquentes ;
- les AE bradykiniques (AE-BK) secondaires à l'activation de la voie kallikréine-kinine (*fig. 1*). Ce sont des maladies rares regroupant plusieurs pathologies : les AE-BK avec déficit en C1 inhibiteur (C1Inh) héréditaires et acquis, les AE-BK avec C1Inh normal héréditaires et médicamenteux (associés à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC]) [2].

Il est très difficile de différencier cliniquement les 2 types d'AE. Or, en cas de localisation laryngée, le pronostic est très différent : l'AE-BK est à haut risque de décès par asphyxie et ne répond pas aux traitements que l'on donne habituellement aux AE histaminiques comme les antihistaminiques, la cortisone ou l'adrénaline. Il n'existe pas de dosage

biologique pour confirmer le diagnostic d'AE histaminique. En revanche, pour les AE-BK, la biologie peut apporter une aide diagnostique importante.

Nous allons exposer les recommandations françaises issues du consensus du CREAK de 2017 [3].

Quand prescrire un bilan biologique d'AE bradykinique ?

Pour être interprétable, un examen biologique doit être prescrit face à des signes cliniques précis. On doit suspecter un AE-BK devant un AE qui dure au moins 24 heures et qui n'est pas associé à de l'urticaire superficielle. Ainsi, il est de la couleur de la peau (non érythémateux) et n'est pas prurigineux. Il est volontiers récurrent et peut toucher les muqueuses digestives. Il se caractérise alors par un épisode abdominal subocclusif durant au moins 24 heures, hyperalgique et induisant un alitement prolongé. Une ascite peut être associée. Ces épisodes abdominaux guérissent spontanément. Il existe souvent un contexte familial d'AE. La prise de cer-

Revue générale

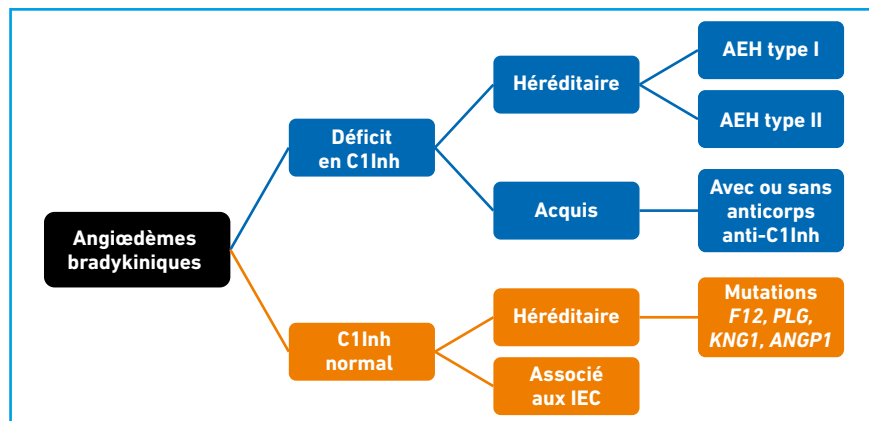


Fig. 1 : Classifications des angioedèmes bradykiniques. **AEH** : angioedème héréditaire ; **C1Inh** : C1 inhibiteur ; **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

tains médicaments peut favoriser leur survenue : les pilules œstroprogestatives, les IEC...

Examens biologiques de première intention

Ce sont les examens incontournables qui reposent sur l'exploration du C1Inh. Le C1Inh contrôle la voie classique du complément en inhibant le C1r et C1s. Mais cela n'intervient pas dans la physiopathologie des AE-BK [4]. C'est en contrôlant la phase contact de la coagulation

qu'il joue un rôle fondamental dans la genèse des AE-BK. En inhibant le facteur Hageman, la kallikréine et la plasmine, il limite la synthèse de la BK (fig. 2). En cas de déficit pondéral ou fonctionnel de C1Inh, la voie kallikréine-kinine n'est plus contrôlée et la BK est alors libérée de manière excessive.

Pour éliminer un déficit en C1inh, il faut faire un dosage pondéral et fonctionnel. Ces dosages n'ont pas besoin d'être faits en cas de crise car, en cas de déficit, les anomalies biologiques sont constantes dans le temps.

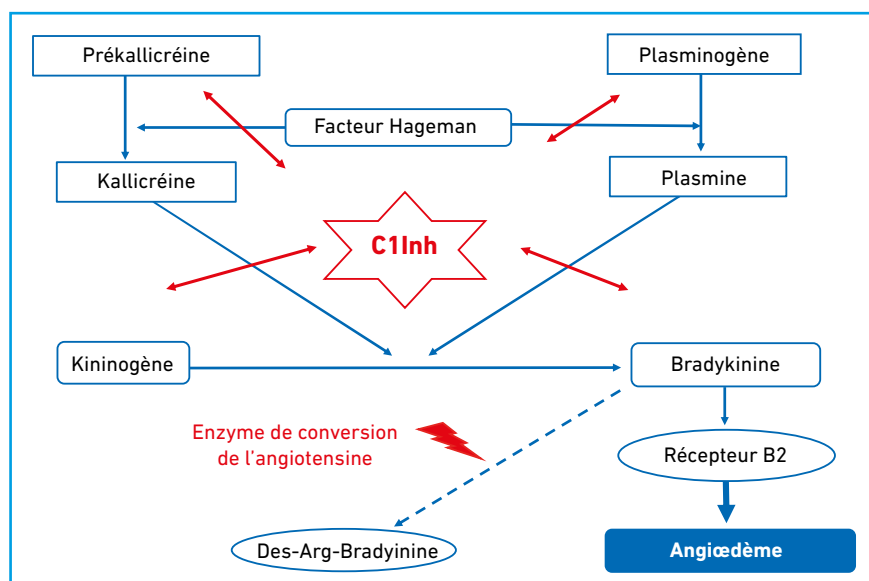


Fig. 2 : Voie kallikréine-kinine. **C1Inh** : C1 inhibiteur.

1. Recommandations pour les dosages [5]

Il est important de respecter les recommandations pour les conditions de transport des prélèvements, un transport inapproprié pouvant compromettre les résultats de l'analyse. En cas de prise de danazol, il faut arrêter celui-ci si possible 1 mois avant. En cas d'administration de concentré de C1Inh, il faut attendre 1 semaine avant la réalisation des analyses. En cas de diminution significative des taux, il est recommandé de reconstruire ces examens (deuxième prélèvement à distance du premier).

2. Dosage fonctionnel de C1Inh

Un déficit en C1Inh est évoqué lorsque l'activité fonctionnelle est inférieure à 50 % des valeurs de référence (VR). Lorsque l'activité fonctionnelle est entre 50-60 % des VR, le résultat doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement, en concertation avec le biologiste et en association avec la clinique. Les résultats sont exprimés en unités/mL. Les VR varient en fonction des tests utilisés, des laboratoires [6, 7].

3. Concentration en C1Inh

Elle est exprimée en mg/L ou mg/dL. Les VR dépendent de la technique de dosage et varient d'un laboratoire à l'autre. Le taux est considéré comme abaissé s'il est inférieur à 50 % des VR [8].

4. Taux de C4

Il est presque toujours abaissé en cas de déficit en C1Inh (plus de 95 % des cas) [5]. Il doit faire partie de l'exploration du C1Inh. En effet et pour éviter toute erreur, il est important de considérer ensemble les résultats de ces 3 explorations pour poser un diagnostic.

Explorations biologiques de deuxième intention

En cas de déficit pondéral et/ou fonctionnel avéré en C1Inh, des explora-

tions complémentaires sont nécessaires pour déterminer la cause héréditaire ou acquise (**tableau I**).

1. En cas de forte suspicion d'AE héréditaire, analyse du gène *SERPING1*

L'AE héréditaire (AEH) avec déficit en C1Inh est une maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. La plupart des patients sont hétérozygotes. Il existe peu de cas rapportés d'homozygotie, essentiellement chez des familles consanguines. L'AEH est secondaire à des mutations sur le gène codant le C1Inh, appelé *SERPING1*, localisé sur le chromosome 11 [8]. La mutation causale est héritée d'un parent ou apparaît *de novo* chez le patient, ce qui signifie que l'absence de contexte familial ne doit pas exclure un déficit héréditaire en C1Inh. La recherche de mutation peut être infructueuse dans 10 % des cas [9]. Les mutations donnent 2 types de phénotypes biologiques (**tableau I**) :

– AEH de type I: 80-85 % des mutations induisent l'absence de production de la protéine C1Inh (dosage pondéral abaissé);
– AEH de type II: 15-20 % des mutations sont responsables d'une protéine C1Inh non fonctionnelle. Le phénotype biologique est une baisse de plus de 50 % de l'activité fonctionnelle et du taux de C4 mais une concentration normale voire augmentée de C1Inh.

Ces 2 types d'AEH donnent le même tableau clinique. Il n'y a pas de corréla-

tion évidente entre le type de mutation et le phénotype clinique [10].

La recherche d'une mutation doit se faire chez tout patient index d'une nouvelle famille, surtout en cas de phénotype atypique et de doute sur une forme acquise. L'information de la parentèle est obligatoire depuis quelques années (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013) et doit ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients symptomatiques et pré-symptomatiques en lien avec les services de génétique clinique.

2. En cas de forte suspicion d'AE acquis, dosage du C1q et recherche d'anticorps anti-C1Inh (**tableau I**)

Le taux de C1q est généralement normal en cas d'AEH. Une concentration inférieure à 70 % de la VR est évocatrice d'un

POINTS FORTS

- L'exploration du C1 inhibiteur est indispensable à tout diagnostic d'angioedème bradykinique.
- Un dosage fonctionnel normal du C1Inh exclut un déficit en C1Inh.
- Le diagnostic de déficit héréditaire en C1Inh doit être confirmé par une étude génétique au moins chez le cas index.
- Le diagnostic d'angioedème héréditaire à C1Inh normal repose sur la recherche de mutation sur les gènes *F12* et *PLG*.
- Les déficits acquis en C1Inh sont souvent associés à un déficit en C1q et à la présence d'un auto-anticorps anti-C1Inh.

AE acquis (AEA). Néanmoins, le taux de C1q est normal dans 20 % des cas d'AEA, surtout en présence d'anticorps (Ac) anti-C1Inh [11].

La recherche d'un Ac anti-C1Inh doit être réalisée en cas de forte suspicion de déficit acquis en C1Inh, chez une personne généralement âgée de plus de 40 ans, avec une apparition récente des crises, sans histoire familiale.

Cette analyse est réalisée uniquement par des laboratoires spécialisés. Aucune standardisation n'existe pour ces examens, aussi il est souhaitable d'effectuer le suivi d'un patient dans le même laboratoire. Les Ac anti-C1Inh sont retrouvés dans 48 à 70 % des AEA. Ils sont souvent associés à la présence d'une dysglobulinémie d'origine indéterminée de même isotype (70 % des cas) [12].

			C1Inh		C4	C1q	Anticorps anti-C1Inh	Mutation
			Pondéral	Fonctionnel				
AE héréditaire	Avec déficit en C1Inh	Type 1	< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 50 % des VR	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
		Type 2	Normal	< 50 % des VR	< 50 % des VR	Normal	Absent	<i>SERPING1</i>
	Avec C1Inh normal		Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	<i>F12, PLG, KNG1, ANGPT1</i>
AE acquis	Avec déficit en C1Inh		< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 50 % des VR	< 70 % des VR (80 % des cas)	Présent dans 70 % des cas	Aucune
	AE aux IEC		Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Aucune

Tableau I : Profils biologiques des différents angioedèmes bradykiniques. **AE :** angioedème; **C1Inh :** C1 inhibiteur; **IEC :** inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; **VR :** valeurs de référence.

Revue générale

3. En cas de forte suspicion d'AEH à C1Inh normal

Les dosages pondéral et fonctionnel du C1Inh et du C4 sont normaux mais vous avez une forte suspicion d'AEH à C1Inh normal. Cette pathologie est connue depuis 2000 et la première mutation (identifiée sur le gène codant pour le facteur Hageman, gène *F12*) a été identifiée en 2006 [13, 14]. Depuis, 3 autres gènes d'intérêt ont été identifiés.

À ce jour, les mutations les plus fréquentes sont trouvées sur le gène *F12*, surtout chez des femmes dont les grossesses et/ou la prise exogène d'œstrogènes (contraception, THS) a déclenché les premières crises [15]. En cas d'absence de mutation sur le gène *F12*, on doit rechercher une mutation sur le gène *PLG* (plasminogène). Les patients ayant cette mutation ont souvent des AE de langue et la prise d'IEC peut révéler la maladie [16]. Ces 2 gènes (*F12* et *PLG*) sont analysés en France systématiquement en cas de forte suspicion d'AE héréditaire à C1Inh normal.

Une famille italienne a été identifiée avec une mutation dans le gène *ANGPT1* qui code pour la protéine angiopoïétine-1 [17]. En 2019, une nouvelle mutation a été identifiée chez une famille allemande sur le gène *KNG1* (kininogène 1) [18].

Cas particuliers

1. Les enfants

Les explorations du C1Inh ne sont fiables qu'à partir du 6^e mois de vie. En cas de mutation connue du parent atteint, un diagnostic génétique peut être proposé sur un prélèvement sanguin ou un écouvillonnage buccal [19].

2. Grossesse

Les perturbations physiologiques de la grossesse perturbent les taux de C1Inh. En cas de taux bas, il est recommandé de

contrôler les dosages à distance de l'accouchement (au moins 1 mois après), surtout si le taux de C4 est normal [5].

3. Patient sous IEC

Entre 0,5 et 1 % des patients sous IEC peuvent faire un AE-BK. Cet effet secondaire n'est pas induit par une baisse du contrôle de la voie kallikréine-kinine mais par une diminution du catabolisme de la bradykinine (fig. 2). En effet, la bradykinine a une demi-vie très courte car elle est rapidement dégradée par plusieurs kininases, dont la principale est l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les explorations de C1Inh sont donc normales. Il faut cependant vérifier cette normalité car il peut arriver qu'un AE héréditaire ou acquis par déficit en C1Inh soit révélé lors de la prise d'un IEC ou d'un ARA2 [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. BELBÉZIER A, BOCQUET A, BOUILLET L. Idiopathic angioedema: current challenges. *J Asthma Allergy*, 2020;13:137-144.
2. WU MA, PEREGO F, ZANICHELLI A *et al*. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:162-169.
3. BOUILLET L, DEFENDI F, HARDY G *et al*. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Med*, 2019;48:55-56.
4. KAPLAN A. complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:207-215.
5. FARKAS H, VESZELI N, KAJDACSI E *et al*. "Nuts and Bolts" of laboratory evaluation of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016; 51:140-151.
6. WAGENAAR-BROS IG, DROUET C, AYGOREN-PURUN E *et al*. Fonctionnal C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods*, 2008;338:14-20.
7. CICARDI M, ZANICHELLI A. Functional C1Inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *Angioedema*, 2010;1:8-12.
8. LONGHURST H, CICARDI M. Hereditary angioedema. *Lancet*, 2012;379:474-481.
9. GERMEIS AE, MARGAGLIONE M, PESQUERO JB *et al*. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:901-911.
10. CSUKA D, SZILÁGYI Á, FARKAS H. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency—from a genetic point of view. *Hered Genet*, 2015;4:e112.
11. CASTELLI R, ZANICHELLI A, CICARDI M *et al*. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: a tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013;7:323-332.
12. GOBERT D, PAULE R, PONARD D *et al*. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine*, 2016;95:e4363.
13. BORK K, BARNSTEDT S, KOCH P *et al*. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000;356:213-217.
14. DEWALD G, BORK K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;343:1286-1289.
15. DEROUX A, BOCCON-GIBOD I, FAIN O *et al*. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*, 2016;185:332-337.
16. BELBÉZIER A, HARDY G, MARLU R *et al*. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy*, 2018;73:2237-2239.
17. BAFUNNO V, FIRINU D, D'APOLITO M *et al*. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:1009-1017.
18. BORK K, WULFF K, ROSSMANN H *et al*. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, 2019;74:2479-2481.
19. NIELSEN EW, JOHANSEN HT, HOLT J *et al*. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res*, 1994;35:184-187.
20. NOSBAUM A, BOUILLET L, FLOCCARD B *et al*. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne*, 2013;34:209-201.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.