



EXPLORATIONS BIOLOGIQUES des ANGIOEDÈMES BRADYKINIQUES (AE-BK)



Federica DEFENDI

Laboratoire d'Immunologie CHU Grenoble

19 Janvier 2018, Paris

1 / Le Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines (CREAK)

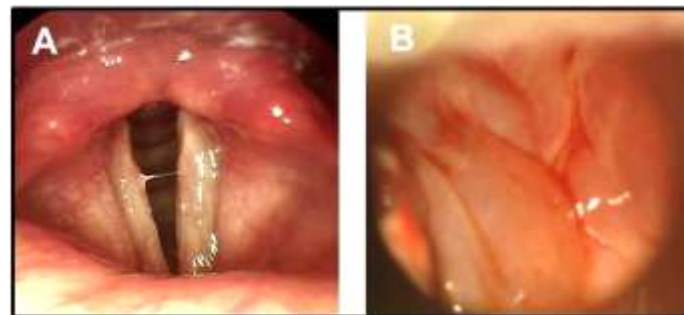


Laboratoires référents
Laboratoire d'Immunologie
Laboratoire de Biochimie Génétique
CHU de Grenoble

- Coordinator site
- Constitutif site
- Competence site

S'agit-il d'un angioedème bradykinique (AE-BK)?

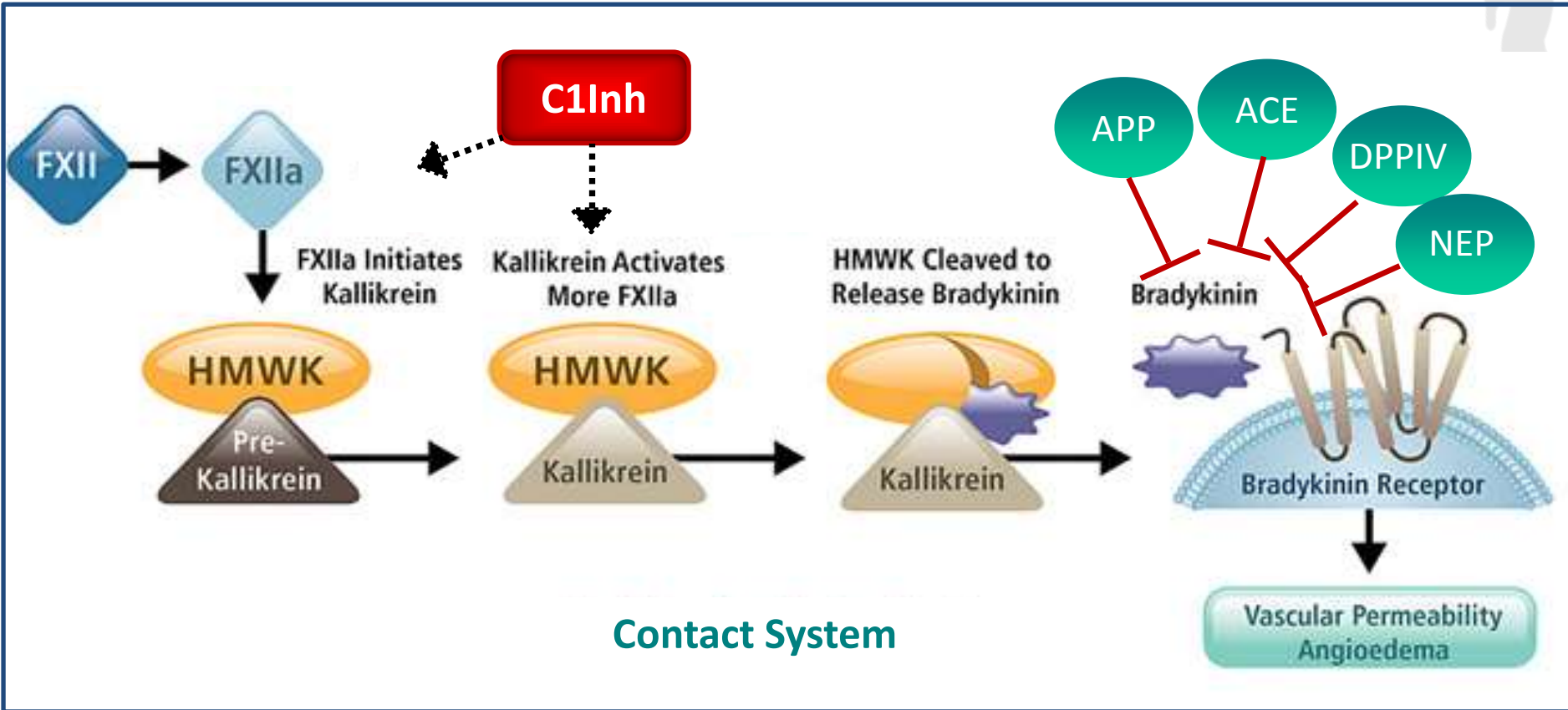
- gonflement localisé, soudain, non inflammatoire et disparaissant sans séquelle mais récidivant
- dure au moins 24 h et ne répond pas à un traitement par antiH1 à haute dose
- crises abdominales
- peut débuter à tout âge
- Facteurs déclencheurs: hormones, stress, infections, la prise de certains médicaments : IEC, ARA2, gliptines, thrombolytiques, inhibiteurs de mTor, anticalcineurines, ...
- 20% de risque de décès en l'absence de ttt spécifique



3 / Physiopathologie de l'AE-BK

Bradykinine, médiateur de l'Angioedème

Formation, contrôle et dégradation de BK



4 / Situations d'AE-BK

1. Déficit héréditaire en C1 Inhibiteur (HAE-C1INH)

AEH type I: absence d'expression de l'allèle pathologique, entraînant la diminution de la synthèse de la protéine, et la baisse de la fonction de C1Inh (80-85% des cas)

AEH type II: expression de l'allèle dysfonctionnel, avec diminution de la fonction de C1Inh (15-20% des cas)

2. Déficit acquis en C1 Inhibiteur (AEA)

Hyperactivation de la VC

Anticorps anti-C1Inh

3. Formes héréditaires à C1 Inhibiteur normal

mutations des gènes *F12*, *PLG*, ... (HAE-F12, HAE-PLG)

4. Formes iatrogènes (IEC)

Défaut de dégradation de bradykinine

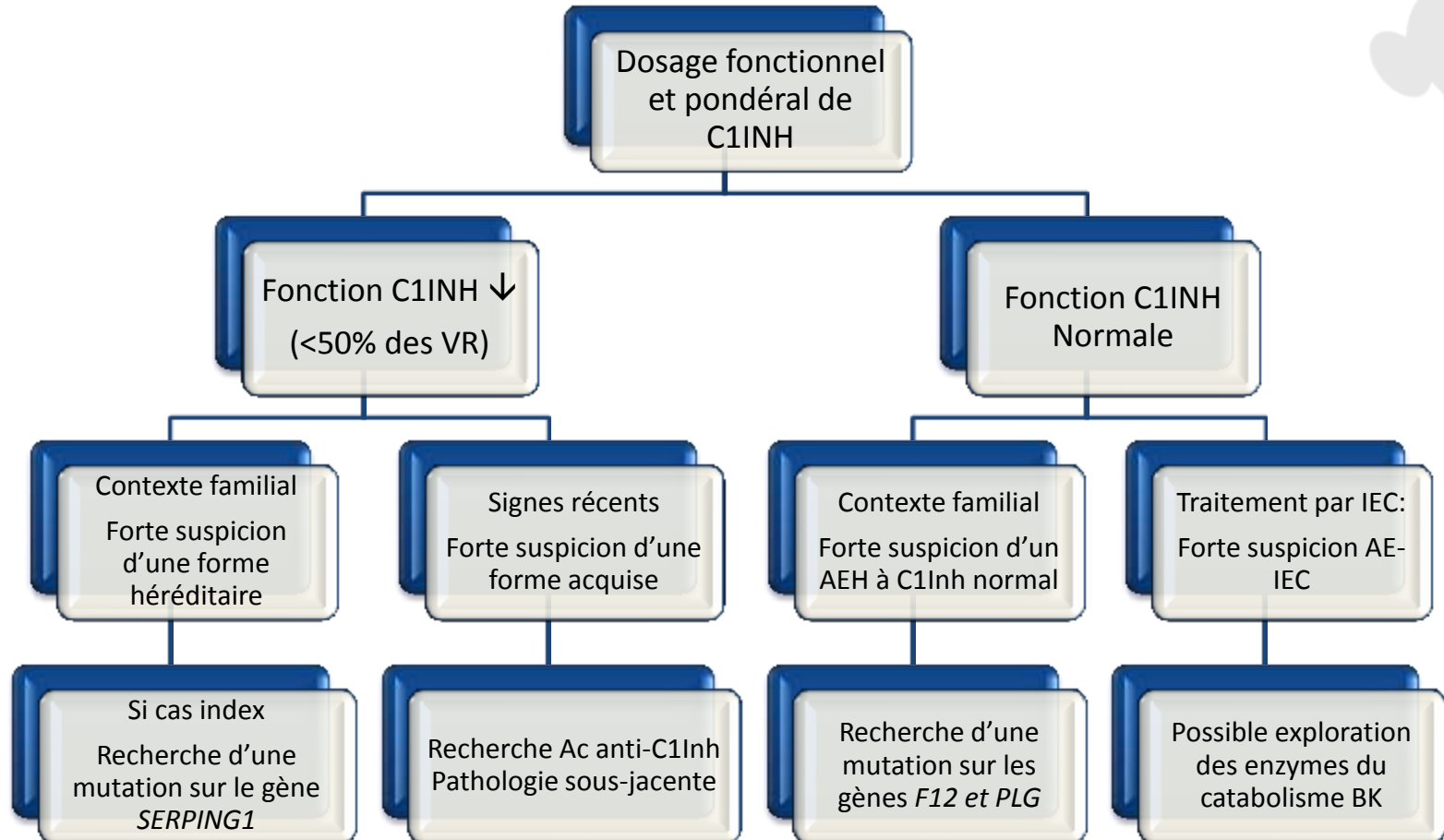
Maurer et al, Allergy 2018: WAO/EAACI Guideline

Les examens de 1^{ère} intention:

- *Dosage fonctionnel de C1Inh* : Test chromogénique, mesure l'activité enzymatique résiduelle de la protéase C1s non inhibée par C1Inh. (*Plasma*)
- *Dosage pondéral de C1Inh* : méthode immunochimique (*Sérum*)
Taux adulte atteint au cours des 6 premiers mois
- [*Dosage pondéral de C4*: méthode immunochimique] (*Sérum*)

→ Tout résultat perturbé doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement

<https://biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens>



Notre expérience au Laboratoire d'Immunologie du CHU de Grenoble

Au 31/12/2017

- 672 patients avec **déficit héréditaire en C1Inh**
366 familles non apparentées
>20% des patients avec taux de C4 normal
- 119 patients avec **déficit acquis en C1Inh**

AE	Type I	Type II
AEH	613 patients	59 patients
AEA	58 patients <i>Hyperconsommation VC</i>	61 patients <i>avec Ac anti-C1Inh</i>

Les examens spécialisés

Dépistage d'un AE par anomalie de C1Inh:

- Immunoblot de C1Inh

	A Témoin sain		B AOH I		C AOH II		D AOA	
	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s	Plasma	Plasma + C1s
Pistes	1	2	3	4	5	6	7	8
180 KDa C1Inh complexes								
105 KDa C1Inh natif								
95 KDa C1Inh clivé								
Fonction C1Inh (% valeur référence)	100%		10%		10%		10%	
Antigénémie C1Inh	300 mg/l (N)		85 mg/l (↓)		400 mg/l (↑)		100 mg/l (↓)	

Les examens spécialisés

Dépistage d'un AEA:

Sujet >40 ans, apparition récentes des signes cliniques

- **Recherche des anticorps anti-C1Inh (ELISA)**

Table 3

Characteristics of acquired angioedema according to presence or absence of anti-C1-inhibitor antibody.

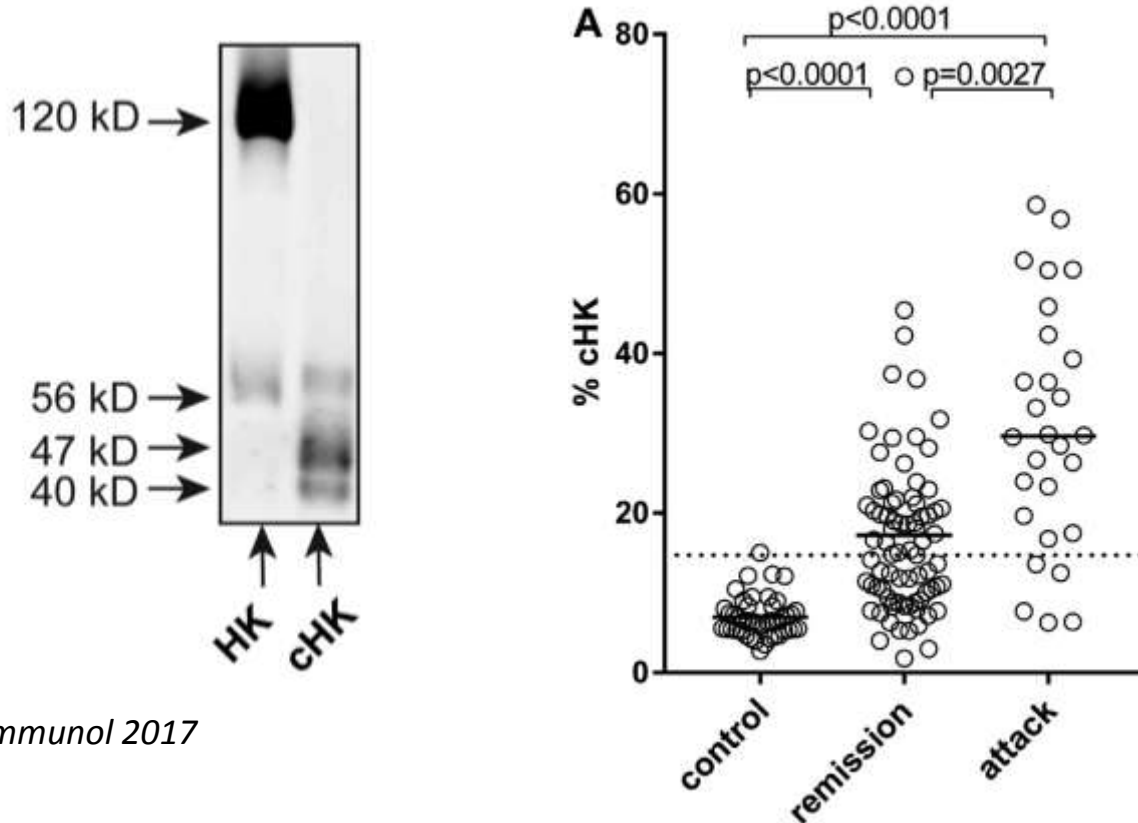
	AAE without anti-C1INH antibodies (n = 49)	AAE with anti-C1INH antibodies (n = 43)	P value*
Female/male	36/13	20/23	0.008
Median age at diagnosis, y (IQR)	62 (21.8)	62 (14.6)	0.5
Median diagnosis delay, y (IQR)	0.8 (2.1)	0.8 (1.8)	0.8
Abdominal	27 (55%)	28 (65%)	0.4
Extremities	18 (37%)	26 (60%)	0.03
Larynx	17 (35%)	23 (53%)	0.008
Genital organs	4 (8%)	13 (30%)	0.008
Face	37 (75%)	32 (74%)	0.8
Tongue	16 (33%)	13 (30%)	0.8
Intensive care unit/surgery	9 (18%)	7 (16%)	0.8
Associated disease			<0.001
Lymphoid malignancy	34 (69%)	9 (21%)	
Monoclonal gammopathy	11 (20%)	18 (37%)	
No associated condition	4 (6%)	16 (37%)	
C1q antigen (low vs normal)	39 (97%)	28 (80%)	0.01
Median follow-up duration, y (IQR)	3.3 (5.2)	4.4 (4.2)	0.4

D. Gobert, Medicine 2016

Pour 22 patients:
Diagnostic d'AEA >
pathologie associée

Pour aller plus loin

- AEH: évaluation de la consommation du kininogène HK

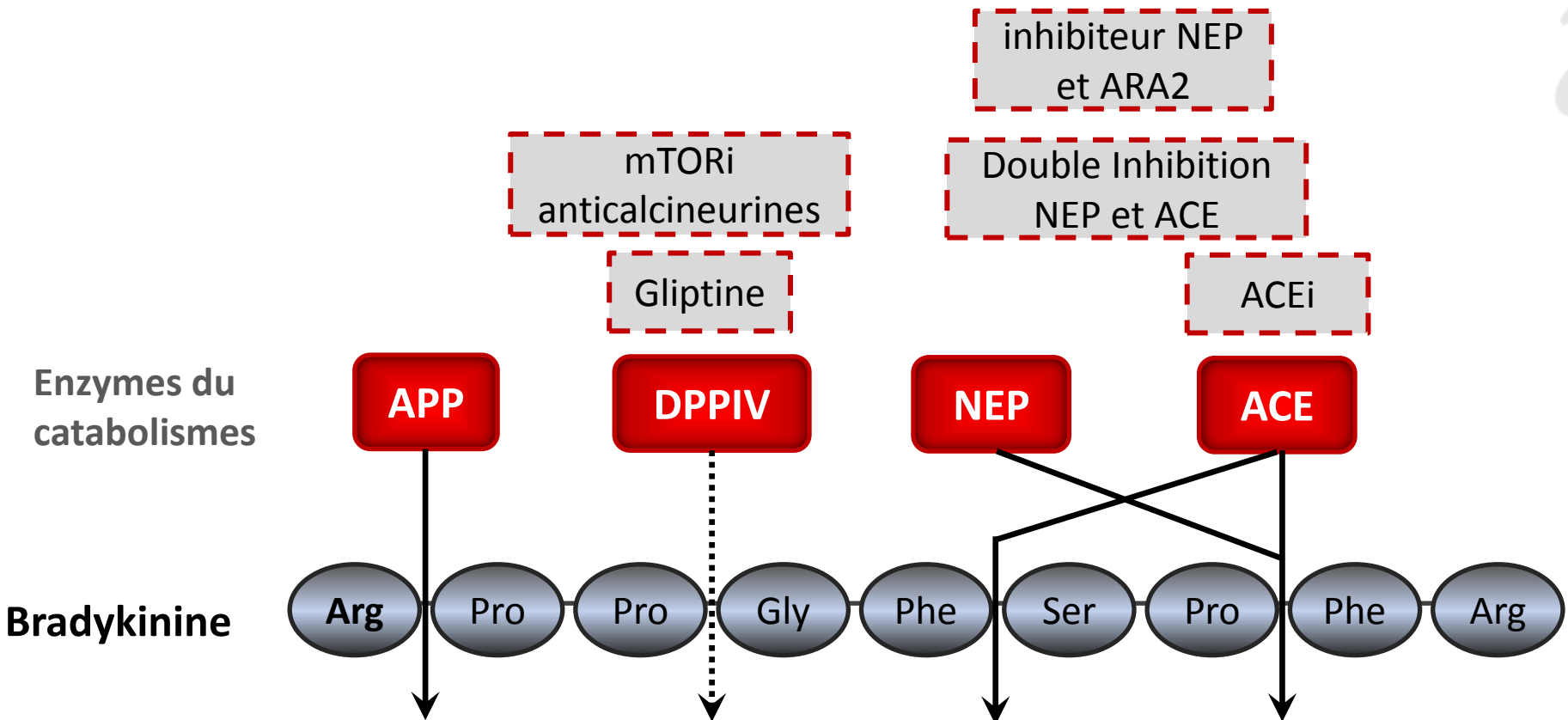


Z Hofman, *J All Clin immunol* 2017

Le taux de HK clivé comme biomarqueur du relargage de BK dans l'AEH

Pour aller plus loin

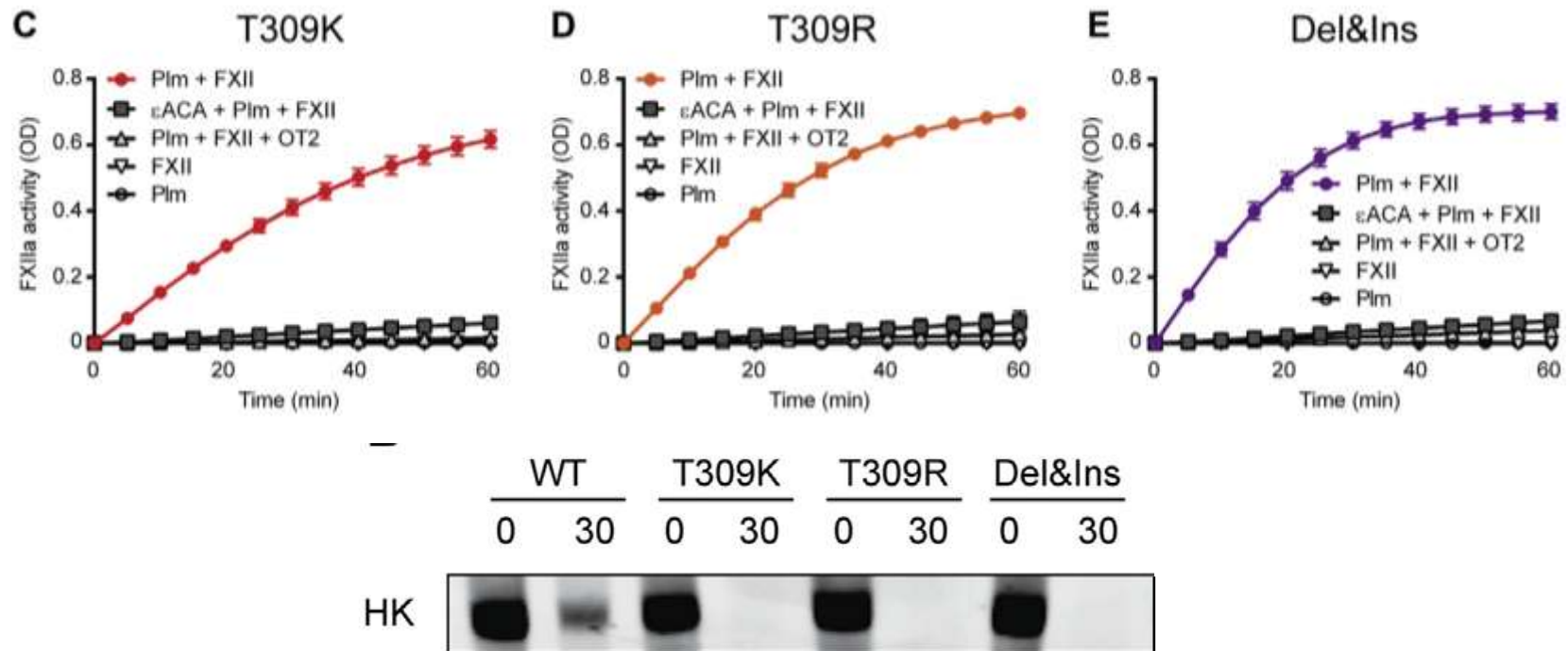
- AE-IEC : Exploration des enzymes du catabolisme de BK



Pour aller plus loin

- AEH-F12: Systèmes à l'interface: phase contact/fibrinolyse

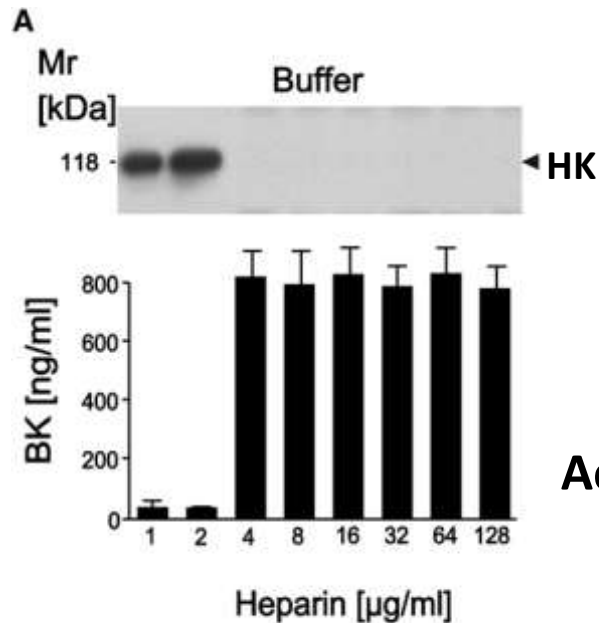
Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations



- **Systèmes à l'interface: mastocytes/phase contact**

Mast Cells Increase Vascular Permeability by Heparin-Initiated Bradykinin Formation In Vivo

Chris Oschatz,^{1,2} Coen Maas,^{1,2} Bernd Lecher,⁴ Thomas Jansen,^{1,2,5} Jenny Björkqvist,^{1,2} Thomas Tradler,⁶ Reinhard Sedlmeier,⁷ Peter Burfeind,⁸ Sven Cichon,^{9,10,11} Sven Hammerschmidt,¹² Werner Müller-Esterl,¹³ Walter A. Wullemmin,^{14,15} Gunnar Nilsson,³ and Thomas Renné^{1,2,*}



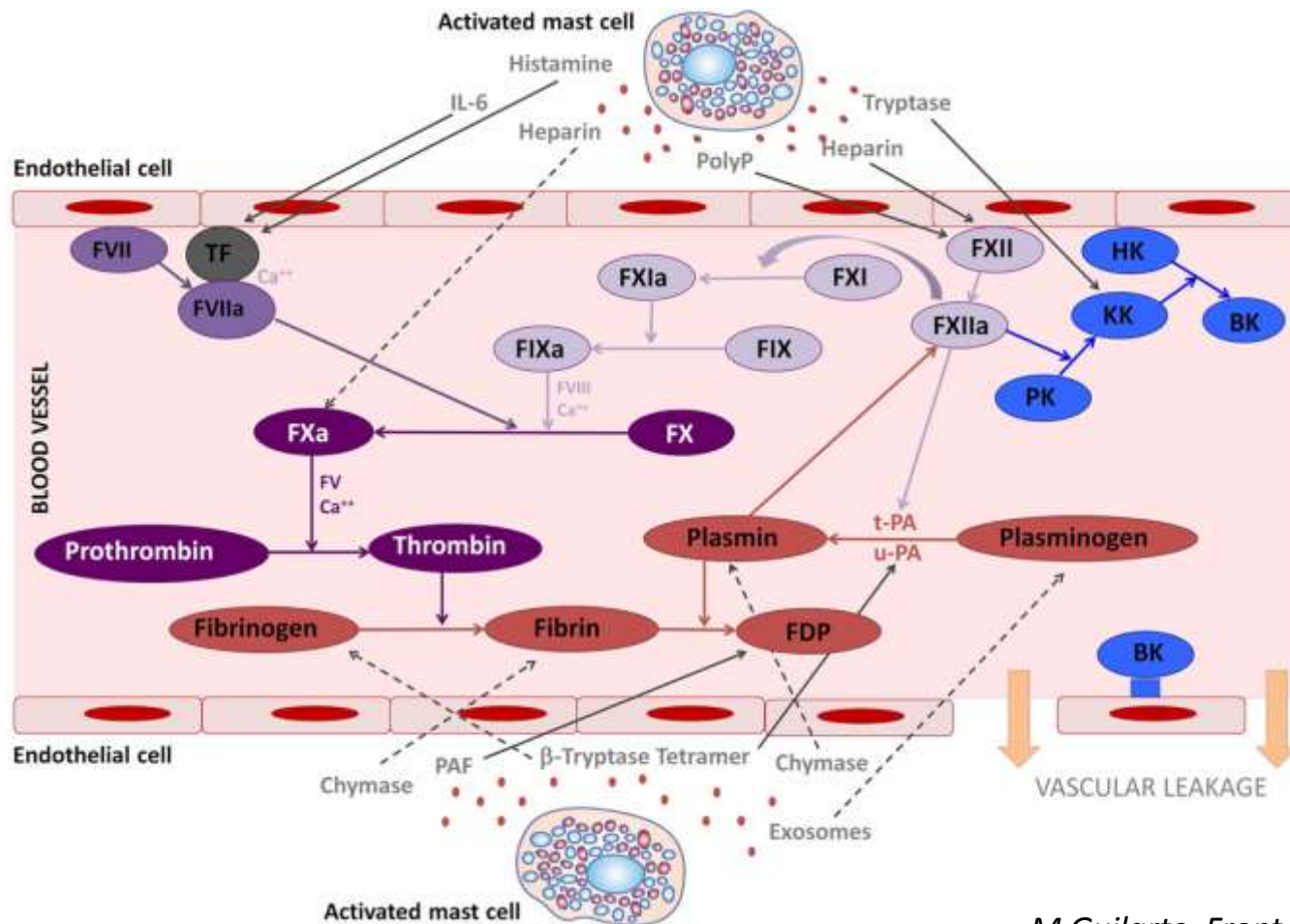
Activation de la phase contact héparine-induite *via* la FXII

C. Oschatz, *Immunity* 2012

A Sala-Cunill, *J Allergy Clin Immunol* 2014

Pour aller plus loin

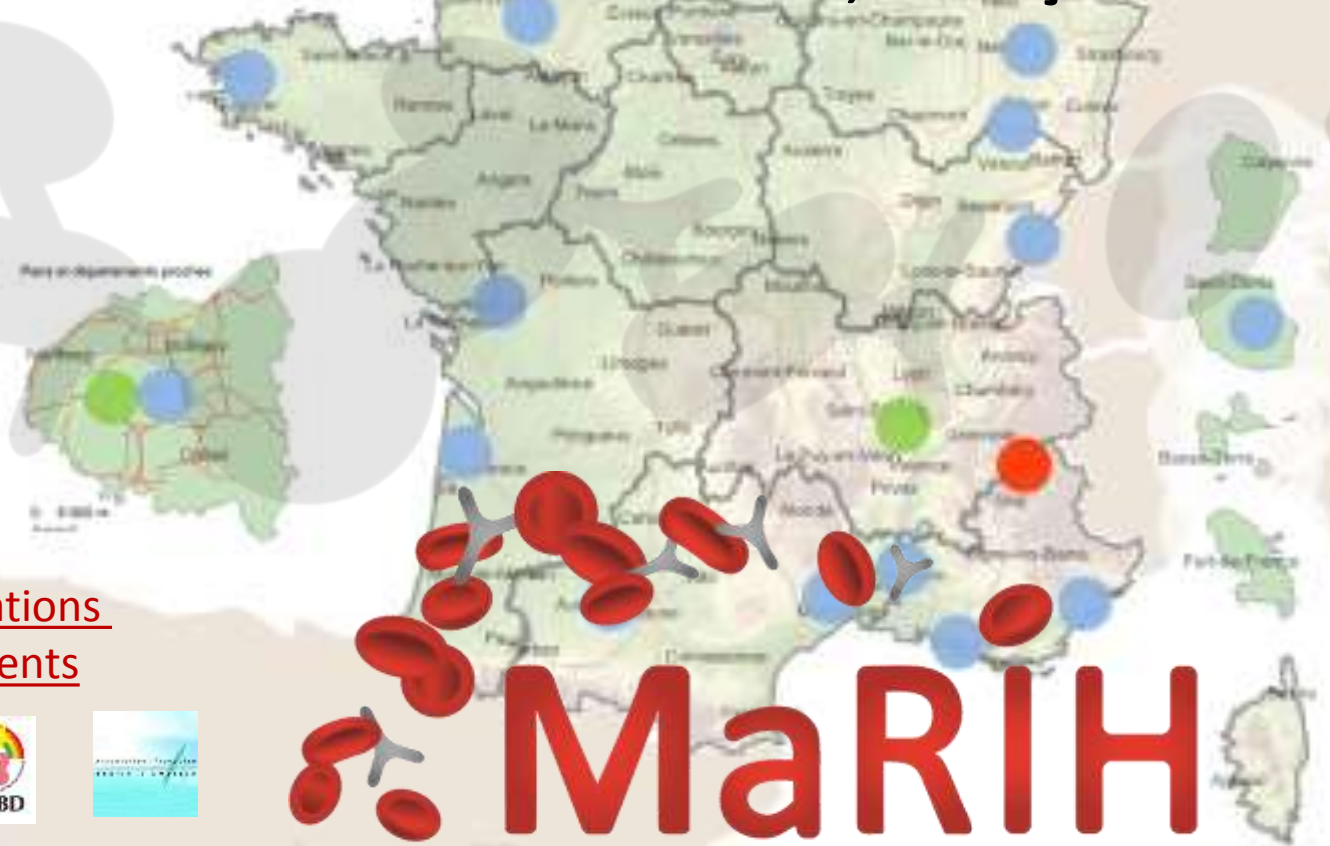
- **Systèmes à l'interface: phase contact/fibrinolyse/mastocytes**



M Guilarte, *Front Immunol* 2017



Journées annuelles CREAK 15-16 mars 2018, Besançon



Associations
de patients

Sociétés
savantes

MaRIH

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Coordinator site



www.marih.fr - contact@marih.fr

