

# Actualités biologiques sur les angioedèmes à kinines

Federica Defendi<sup>a,b</sup>, Delphine Charignon<sup>a,b</sup>, Françoise Csopaki<sup>b</sup>, Denise Ponard<sup>c</sup>, Christian Drouet<sup>a,b,\*</sup>

## RÉSUMÉ

L'angioedème à kinines est une situation pathologique s'exprimant par un gonflement épisodique et récurrent des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux (face, lèvres, extrémités, larynx, tube digestif) par l'augmentation de la perméabilité vasculaire (microvasculature). Ce phénomène est dû à l'action des peptides vaso-actifs : les kinines (bradykinine [BK], desArg9-BK, kallidine et substance P). Ils sont issus de la protéolyse de précurseurs, les kininogènes, par l'action de protéases à sérine, les kininogénases (kallikréine, facteur XII, plasmine). Les effets pharmacologiques et physiopathologiques des kinines sont médiés par deux types de récepteurs : B2 et B1.

La pathologie d'angioedème est associée à une production excessive et non contrôlée de kinines et/ou à un déficit des enzymes du catabolisme des kinines, les kininases (carboxypeptidase N, aminopeptidase P, enzyme de conversion de l'angiotensine-I, dipeptidyl peptidase IV). La maladie se manifeste sous l'effet de déclencheurs. L'atteinte peut être héréditaire, acquise ou iatrogène. L'exploration biologique de l'angioedème repose sur l'évaluation de plusieurs paramètres décisionnels : la capacité de production des kinines (activité kininomatricite du plasma, coupure des substrats naturels, quantité de BK produite pendant la crise; paramètres examinés en période symptomatique de préférence); l'efficacité des systèmes de contrôle de la kininoformation (C1 inhibiteur); les enzymes du catabolisme des kinines, avec la mesure des activités kininase. L'exploration génétique appuie le diagnostic biologique avec la connaissance de l'anomalie moléculaire par l'examen des gènes de susceptibilité (*SERPING1*, *F12* et *XPNPEP2*).

**Exploration angioedème – kinines – kininogénase – kininase – perméabilité endothéliale – C1 inhibiteur – facteur XII.**

### **a** GREPI/AGIM CNRS 3405

Université Joseph-Fourier  
Centre hospitalier universitaire de Grenoble  
B.P. 217  
38043 Grenoble cedex

### **b** Centre d'exploration de l'angioedème

Centre de référence des angioedèmes non histaminiques CREAK  
Centre hospitalier universitaire de Grenoble  
B.P. 217  
38043 Grenoble cedex

### **c** Laboratoire d'immunologie

Centre hospitalier universitaire de Grenoble  
B.P. 217  
38043 Grenoble cedex

\* Correspondance

cdrouet@chu-grenoble.fr

article reçu le 14 mars, accepté le 2 mai 2012.

© 2012 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

## SUMMARY

### Current biological investigations of kinin-mediated angioedema

Kinin-mediated angioedema is characterized by episodic and recurrent pale and non-itching swelling involving subcutaneous or submucosal tissues (face and lips, hands or feet, gut, and occurrence in the upper airways), due to the increased vascular permeability. This phenomenon depends on vasoactive peptides, so-called kinins (bradykinin [BK], desArg9-BK, kallidine and substance P) produced from precursors, the kininogens, by the activity of serine proteases, the kininogenases (kallikrein, factor XII, plasmin). The pharmacological and physiopathological effects of kinins are mediated by the two types of receptors: B2 and B1. The angioedema disease is associated with an excessive and uncontrolled production of kinins and/or with a deficiency of the enzymes involved in the kinin catabolism (carboxypeptidase N, aminopeptidase P, angiotensin-I converting enzyme, dipeptidyl peptidase IV). The symptom expression is depending on precipitating factors. This disease could be inherited (HAE), acquired (AAE) or iatrogenic. Biological investigation of angioedema is based on several decisional parameters: the kinin production capacity (plasma kininogenase activity, cleavage of the natural substrates, amount of BK produced during an attack; parameters investigated during the pathological period preferentially); efficient control of the kinin forming systems (C1 inhibitor); the enzymes of the kinin catabolism with the kininase assays. The genetic investigation strengthens the biological diagnostic with the knowledge of the familial molecular abnormality after examination of the susceptibility genes (*SERPING1*, *F12* and *XPNPEP2*).

**Angioedema exploration – kinins – kininogenase – kininase**

## 1. Introduction

L'exploration de l'angioedème a été très longtemps confinée sur le seul paramètre C1 inhibiteur (C1Inh), dont la baisse de la fonction a permis d'identifier la pathologie héréditaire [1]. En fin des années 1990, les kinines [2] et les systèmes enzymatiques associés [3] ont été reconnus comme étant les paramètres décisionnels pathologiques dans la maladie.

## Liste des principales abréviations

<b>BK:</b>	bradykinine
<b>C1Inh:</b>	C1 inhibiteur
<b>APP:</b>	aminopeptidase P
<b>CPN:</b>	carboxypeptidase N
<b>ECA:</b>	enzyme de conversion de l'angiotensine-I
<b>DPP IV:</b>	dipeptidyl peptidase IV
<b>FXII:</b>	facteur XII ou facteur Hageman
<b>PKK:</b>	prekallitréine
<b>HK:</b>	kininogène de haut poids moléculaire
<b>KK:</b>	kallitréine

Les kinines développent des propriétés pro-inflammatoires et cardioprotectrices, mais aussi vasoperméantes; ces peptides sont produits par activation de la phase contact (*figure 1*). La kininofomation n'existe pas spontanément, elle dépend de proenzymes activables directement ou par levée de leur contrôle. L'expression des proenzymes et des substrats de la kininofomation est constitutive, sans variation de l'expression interindividuelle même chez les patients. Le contrôle de cette kininofomation est assuré par C1Inh dont l'expression déficitaire est responsable de l'angioedème héréditaire [4]. Les enzymes impliquées dans le catabolisme des kinines sont exprimées à l'état activé.

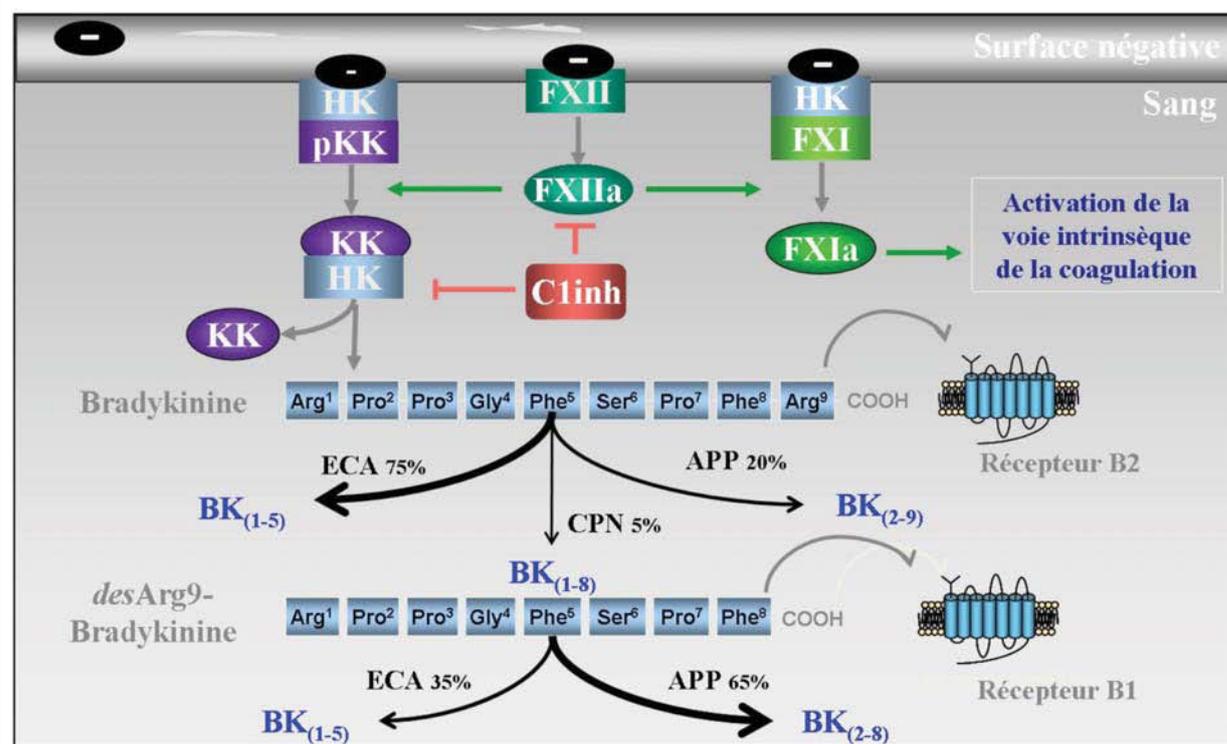
Deux récepteurs indépendants intéressent les kinines : (i) le récepteur B2, constitutif et de haute affinité pour bradykinine (BK), kallidine (KD) et substance P; (ii) le récepteur B1, inducible et de haute affinité pour *desArg9*-bradykinine (*desArg9*-BK) et *desArg10*-kallidine (*desArg10*-KD).

## 2. Pathologie d'angioedème

L'angioedème est un syndrome clinique caractérisé par le gonflement soudain des tissus sous-cutanés et/ou des muqueuses et précipité par des stress physiques ou émotionnels ou la prise de médicaments [5-7]. Cet œdème est transitoire (durée moyenne 48 à 72 h pour l'angioedème à BK) et disparaît sans séquelle. Les localisations de l'angioedème à bradykinine peuvent être multiples (*figure 2*): l'œdème peut atteindre visage, membres supérieurs ou inférieurs, périnée, et devenir fatal dès qu'il touche le larynx; en cas de localisation digestive, l'angioedème se traduit par de violentes douleurs abdominales.

L'angioedème se définit comme la conséquence clinique d'un phénomène de perméabilité trans-endothéliale, résultant du mouvement brusque et puissant de l'eau des vaisseaux (microvasculature) vers les tissus avoisinants. L'angioedème dépendant des kinines est marqué par sa résistance aux antihistaminiques (fortes doses) et aux corticoïdes (URL [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/)).

Figure 1 – Activation de la phase contact : protéolyse du kininogène de haut poids moléculaire (HK) et production des kinines pathologiques.



Au contact d'une surface électro-négative, le kininogène HK est protéolysé par la kallitréine (KK) avec production de bradykinine (BK). Le facteur XII, une fois sous la forme active FXIIa, transforme le proenzyme PKK en protéase KK et accélère le processus. L'activation des proenzymes et l'activité des protéases est normalement sous le contrôle de C1Inh.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7653660>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7653660>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)