

**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2013**

**N°.....**

**THESE**

**Pour le**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Qualification en : DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE**

**Par**

**Panteha Déborah DESSART**  
**Née le 5 décembre 1986 à Paris (75)**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2013**

---

**PROPORTION RELATIVE DES DIFFERENTS TYPES D'ANGIO-OEDEMES**  
**BRADYKINIQUES DANS UNE POPULATION CONSULTANT EN CENTRE DE**  
**REFERENCE.**

---

**Président : Monsieur le Professeur LEROLLE Nicolas**

**Directeur : Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

---

**Doyen**  
**Vice doyen recherche**  
**Vice doyen pédagogie**

Pr. RICHARD  
Pr. BAUFRETON  
Pr. COUTANT

**Doyens Honoraires :** Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

**Professeur Émérite :** Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

**Professeurs Honoraires :** Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. WARTEL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

<b>MM. ABRAHAM Pierre</b>	Physiologie
<b>ASFAR Pierre</b>	Réanimation médicale
<b>AUBÉ Christophe</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>AUDRAN Maurice</b>	Rhumatologie
<b>AZZOUZI Abdel-Rahmène</b>	Urologie
<b>Mmes BARON Céline</b>	Médecine générale (professeur associé)
<b>BARTHELAIX Annick</b>	Biologie cellulaire
<b>MM. BATAILLE François-Régis</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>BAUFRETON Christophe</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BEAUCHET Olivier</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BEYDON Laurent</b>	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
<b>BIZOT Pascal</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>BONNEAU Dominique</b>	Génétique
<b>BOUCHARA Jean-Philippe</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CALÈS Paul</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CAMPONE Mario</b>	Cancérologie ; radiothérapie option cancérologie
<b>CAROLI-BOSC François-Xavier</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CHABASSE Dominique</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CHAPPARD Daniel</b>	Cytologie et histologie
<b>COUTANT Régis</b>	Pédiatrie
<b>COUTURIER Olivier</b>	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>DARSONVAL Vincent</b>	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
<b>de BRUX Jean-Louis</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>DESCAMPS Philippe</b>	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
<b>DIQUET Bertrand</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
<b>DUVERGER Philippe</b>	Pédopsychiatrie
<b>ENON Bernard</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>FANELLO Serge</b>	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>FOURNIER Henri-Dominique</b>	Anatomie

	<b>FURBER Alain</b>	Cardiologie
	<b>GAGNADOUX Frédéric</b>	Pneumologie
	<b>GARNIER François</b>	Médecine générale (professeur associé)
<b>MM.</b>	<b>GARRÉ Jean-Bernard</b>	Psychiatrie d'adultes
	<b>GINIÈS Jean-Louis</b>	Pédiatrie
	<b>GRANRY Jean-Claude</b>	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	<b>HAMY Antoine</b>	Chirurgie générale
	<b>HUEZ Jean-François</b>	Médecine générale
<b>Mme</b>	<b>HUNAUT-BERGER Mathilde</b>	Hématologie ; transfusion
<b>M.</b>	<b>IFRAH Norbert</b>	Hématologie ; transfusion
<b>Mmes</b>	<b>JEANNIN Pascale</b>	Immunologie
	<b>JOLY-GUILLOU Marie-Laure</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MM.</b>	<b>LACCOURREYE Laurent</b>	Oto-rhino-laryngologie
	<b>LASOCKI Sigismond</b>	Anesthésiologie et réanimation ; médecine d'urgence option anesthésiologie et réanimation
	<b>LAUMONIER Frédéric</b>	Chirurgie infantile
	<b>LE JEUNE Jean-Jacques</b>	Biophysique et médecine nucléaire
	<b>LE ROLLE Nicolas</b>	Réanimation médicale
	<b>LEFTHÉRIOTIS Georges</b>	Physiologie
	<b>LEGRAND Erick</b>	Rhumatologie
<b>Mme</b>	<b>LUNEL-FABIANI Françoise</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MM.</b>	<b>MALTHIÉRY Yves</b>	Biochimie et biologie moléculaire
	<b>MARTIN Ludovic</b>	Dermato-vénéréologie
	<b>MENEI Philippe</b>	Neurochirurgie
	<b>MERCAT Alain</b>	Réanimation médicale
	<b>MERCIER Philippe</b>	Anatomie
<b>Mmes</b>	<b>NGUYEN Sylvie</b>	Pédiatrie
	<b>PENNEAU-FONTBONNE Dominique</b>	Médecine et santé au travail
<b>MM.</b>	<b>PICHARD Eric</b>	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	<b>PICQUET Jean</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	<b>PODEVIN Guillaume</b>	Chirurgie infantile
	<b>PROCACCIO Vincent</b>	Génétique
	<b>PRUNIER Fabrice</b>	Cardiologie
	<b>REYNIER Pascal</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme</b>	<b>RICHARD Isabelle</b>	Médecine physique et de réadaptation
<b>MM.</b>	<b>RODIEN Patrice</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
	<b>ROHMER Vincent</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
	<b>ROQUELAURE Yves</b>	Médecine et santé au travail
<b>Mmes</b>	<b>ROUGÉ-MAILLART Clotilde</b>	Médecine légale et droit de la santé
	<b>ROUSSELET Marie-Christine</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>MM.</b>	<b>ROY Pierre-Marie</b>	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
	<b>SAINT-ANDRÉ Jean-Paul</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
	<b>SENTILHES Loïc</b>	Gynécologie-obstétrique
	<b>SUBRA Jean-François</b>	Néphrologie
	<b>URBAN Thierry</b>	Pneumologie
	<b>VERNY Christophe</b>	Neurologie
	<b>VERRET Jean-Luc</b>	Dermato-vénéréologie
<b>MM.</b>	<b>WILLOTEAUX Serge</b>	Radiologie et imagerie médicale

**ZANDECKI Marc**

Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

<b>MM. ANNAIX Claude</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>ANNWEILER Cédric</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie option , gériatrie et biologie du vieillissement
<b>Mmes BEAUVILLAIN Céline</b>	Immunologie
<b>BELIZNA Cristina</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BLANCHET Odile</b>	Hématologie ; transfusion
<b>M. BOURSIER Jérôme</b>	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
<b>Mme BOUTON Céline</b>	Médecine générale (maître de conférences associé)
<b>MM. CAILLIEZ Éric</b>	Médecine générale (maître de conférences associé)
<b>CAPITAIN Olivier</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CHEVAILLER Alain</b>	Immunologie
<b>Mme CHEVALIER Sylvie</b>	Biologie cellulaire
<b>MM. CONNAN Laurent</b>	Médecine générale (maître de conférences associé)
<b>CRONIER Patrick</b>	Anatomie
<b>CUSTAUD Marc-Antoine</b>	Physiologie
<b>Mme DUCANCELLE Alexandra</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MM. DUCLUZEAU Pierre-Henri</b>	Nutrition
<b>FORTRAT Jacques-Olivier</b>	Physiologie
<b>HINDRE François</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>JEANGUILLAUME Christian</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>Mme JOUSSET-THULLIER Nathalie</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>MM. LACOEUILLE Franck</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>LETOURNEL Franck</b>	Biologie cellulaire
<b>Mmes LOISEAU-MAINGOT Dominique</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MARCHAND-LIBOUBAN Hélène</b>	Biologie cellulaire
<b>MAY-PANLOUP Pascale</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
<b>MESLIER Nicole</b>	Physiologie
<b>MM. MOUILLIE Jean-Marc</b>	<i>Philosophie</i>
<b>PAPON Xavier</b>	Anatomie
<b>Mmes PASCO-PAPON Anne</b>	Radiologie et Imagerie médicale
<b>PELLIER Isabelle</b>	Pédiatrie
<b>PENCHAUD Anne-Laurence</b>	<i>Sociologie</i>
<b>M. PIHET Marc</b>	Parasitologie et mycologie
<b>Mme PRUNIER Delphine</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. PUISSANT Hugues</b>	Génétique
<b>Mmes ROUSSEAU Audrey</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SAVAGNER Frédérique</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MM. SIMARD Gilles</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>TURCANT Alain</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

septembre 2012

## COMPOSITION DU JURY

**Président du jury :**

**Monsieur le Professeur LEROLLE Nicolas**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Professeur MARTIN Ludovic**

**Monsieur le Professeur DROUET Christian**

**Monsieur le Docteur CHEVAILLET Alain**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**Dans l'ordre d'apparition dans le texte :**

**AO = Angio-Oedème**

**BK = Bradykinine**

**AOBK = Angio-Oedème Bradykinique**

**C1 inh = C1 inhibiteur**

**CREAK = Centre National de Référence des Angio-Oedèmes à Kinines**

**Anti-H1 = anti-Histaminique de type 1**

**AT = Acide Tranexamique**

**UR = Urticaire Récurrente**

**UC = Urticaire Chronique**

**CPN = carboxypeptidase N**

**ECA = Enzyme de Conversion de l'Angiotensine**

**APP = aminopeptidase P**

**POP = Pilule Oestro-Progestative**

# PLAN

## **Introduction**

## **Matériel et Méthode**

## **Résultats**

## **Discussion**

- 1) AO liés à une augmentation de l'activité des kininogénases.
- 2) AO liés à un défaut d'activité des kininases
- 3) Association possible à une urticaire récurrente ou chronique
- 4) Limites de l'étude

## **Conclusion**

## **Bibliographie**

## **Liste des tableaux**

## **Table des matières**

## Introduction

Les angio-oedèmes (AO) sont des oedèmes dermo-hypodermiques segmentaires, transitoires (résolutifs en quelques heures à quelques jours) de causes et mécanismes multiples [1]. Les AO sont le plus souvent en rapport avec une histamino-libération (urticaire profonde), mais peuvent aussi être liés à une accumulation de bradykinine (BK) ou à un blocage de la voie des leucotriènes. Les AO peuvent également être classés selon leur caractère acquis (éventuellement iatrogène) ou héréditaire [2]. Les AO histaminiques par dégranulation mastocytaire, dépendante des Immunoglobulines E ou non, peuvent être associés à d'autres symptômes comme une urticaire, un bronchospasme et/ou des signes de choc. Le diagnostic différentiel avec les AO bradykiniques (AOBK) peut être difficile [3]. Certaines localisations angio-œdémateuses sont évocatrices d'AObK et rares au cours des AO histaminiques : extrémités, organes génitaux externes, moitié inférieure du visage et faces latérales du cou, paroi abdominale, muqueuse digestive.... Surtout, les AObK sont volontiers très déformants et ils ne répondent pas ou peu aux anti-histaminiques et aux corticoïdes [4]. Nous avons montré que l'existence d'une urticaire n'était pas constamment discriminante (Giard, 2012). Certains AObK sont héréditaires. Parmi eux, les types I et II sont caractérisés par une mutation du gène *SERPING1*. Cette mutation est responsable d'un déficit quantitatif en C1 inhibiteur (C1inh) dans les types I et d'un déficit qualitatif dans les types II [5]. Il existe également des AObK héréditaires en rapport avec une mutation du gène *F12* [6]. D'autres AObK sont acquis comme les AObK iatrogènes ou les AObK induits par la formation d'auto anticorps anti C1q. Les AObK iatrogènes peuvent être déclenchés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans [7] ou les gliptines [8]. Plus récemment d'autres molécules ont été mises en cause comme les oestrogènes et les anti-androgènes [9]. Toutes ces molécules peuvent révéler un AObK génétiquement déterminé. Enfin, les AObK induits par la formation d'auto anticorps surviennent typiquement au cours d'une lymphoprolifération, ou d'un cancer solide, ou d'une connectivite [10].

L'expérience clinique montre qu'aujourd'hui certains patients ne peuvent être classés dans aucun de ces types d'AO. Plus spécifiquement, certains présentent une histoire clinique évocatrice d'AObK, répondent aux traitements spécifiques des AObK mais ont un C1inh fonctionnel normal, ne prennent pas de médicament classiquement inducteur et ne présentent aucune mutation dans les gènes associés aux AObK.

L'objectif de cette étude est de décrire plus avant et de déterminer la fréquence et la physiopathologie de ces AObK inclassés dans une population d'AO consultant dans notre centre de référence (CREAK : Centre national de Référence des Angio-œdèmes à kinines, site d'Angers). L'étude permet l'ébauche d'une nouvelle typologie des AObK, reposant sur la physiopathologie, utile pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients souffrant d'AObK.

## Matériel et méthode

Cette étude était descriptive et rétrospective. Elle portait sur tous les nouveaux patients vus en consultation dans le service de dermatologie du CHU d'Angers entre juillet 2007 et avril 2012 pour une suspicion d'AO d'origine bradykinique. Le diagnostic était posé sur des critères cliniques, anamnestiques, sur l'efficacité des thérapeutiques spécifiques et sur les explorations biologiques. Les AO clairement histaminiques avec identification d'un allergène responsable ou dans le cadre d'une urticaire spontanée chronique [11] étaient écartés.

Les critères cliniques et anamnestiques en faveur d'AOKB étaient les antécédents familiaux au premier degré, les localisations d'AO atypiques pour un AO histaminique (sphère ORL, partie inférieure du visage, langue, abdomen, organes génitaux externes, extrémités). L'urticaire n'était pas un critère d'exclusion en cas d'anamnèse évocatrice d'AOKB [7][12][13][14].

L'efficacité des thérapeutiques spécifiques était déterminée par l'absence de réponse rapide aux antihistaminiques de type 1 (anti-H1), la réponse positive à l'acide tranexamique (AT) en poussée et/ou en traitement de fond, la réponse à l'icatibant et/ou au concentré de C1inh en poussée.

Les anti-H1 étaient donnés à la dose de un comprimé en cas de crise et de un à quatre comprimés par jour en traitement de fond. Si à la dose maximale de quatre comprimés par jour, les symptômes persistaient, les anti-H1 étaient jugés inefficaces. L'AT en poussée était donné à la dose de trois grammes par jour pendant au moins deux jours.

L'urticaire était définie par la présence de papules ou de plaques érythémateuses prurigineuses, mobiles et fugaces ; l'urticaire récurrente (UR) par plus de cinq épisodes, et l'urticaire chronique (UC) par des épisodes quotidiens pendant plus de six semaines.

Les explorations biologiques étaient les dosages pondéral et fonctionnel de C1inh [15], l'étude de la kininofomation et l'étude du catabolisme de la bradykinine. L'étude du C1 inhibiteur comprenait le dosage pondéral et les activités fonctionnelles inhibitrice et spécifique. L'étude de la kininofomation comprenait l'activité kininogénase plasmatique (c'est à dire la mesure de la capacité du plasma à produire de la BK à partir du kininogène de haut poids moléculaire), le potentiel activable et leur rapport qui correspondait au pourcentage activable [16]. L'étude du catabolisme de la BK comprenait les dosages des activités de la carboxypeptidase N (CPN), de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de l'aminopeptidase P (APP), enzymes qui transforment la BK en peptide inactif [17].

Les données étaient recueillies par une fiche standardisée à partir des dossiers des patients. En cas de données cliniques manquantes, un appel téléphonique était effectué auprès du patient ou de son médecin traitant. Les données étaient ensuite colligées dans un tableau Excel afin de faciliter la détermination du type d'AOKB en fonction de la clinique, de l'anamnèse, de la biologie et de la réponse aux différentes thérapeutiques.

## Résultats

### 1) Proportions relatives des différents types d'AOK.

Cent soixante quatre patients ont été inclus. L'âge moyen était de 38 ans (âges extrêmes 5-87 ans).

La population était composée de 101 femmes et 63 hommes.

Tableau I : Proportions relatives des différents types d'AOK.

	Age moyen (ans)	Sexe féminin (%)	Sexe masculin (%)	Nombre (%)
Population totale	38	101(62)	63(38)	164 (100)
Type I	37	15(68)	7(32)	22(13)
Type II	44	3(75)	1(25)	4(2)
Facteur XII	28	4(57)	3(43)	7(4)
Acquis	73	2(67)	1(33)	3(2)
Iatrogènes (IEC, sartans)	78	2(33)	4(67)	6(4)
Iatrogènes (hormonaux)	32	40(97)	1(3)	41(25)
Déficit kininases	42	19(56)	15(44)	34(21)
Augmentation kininoformation	34	32(49)	33(51)	65(40)
Idiopathique	41	10(77)	3(23)	13(8)

## **2) Caractéristiques des AOBK de type I.**

Vingt-deux patients souffraient d'AOBK héréditaire de type I (15 femmes et 7 hommes). Leur âge moyen était de 44 ans (4-78 ans). L'activité kininogénase était augmentée chez les 16 patients chez qui elle était mesurée. Trois patients étaient porteur d'un déficit en une kininase, 1 pour l'APP et 2 pour l'ECA. Les 2 patientes ayant un déficit en ECA étaient issues de la même famille (mère et fille). Pour la mère, une poussée abdominale avait nécessité l'utilisation de concentré de C1 inh. Ce concentré avait été efficace. Le patient porteur d'un déficit en APP était asymptomatique. Son déficit avait été mis en évidence lors d'une enquête familiale. Deux patients étaient aggravés par un médicament : un par un traitement hormonal substitutif et un par une pilule œstro-progestative (POP). Deux patients avaient une UR. Neuf pourcent des patients atteints d'un type I avaient une urticaire.

**Tableau II : Caractéristiques des AOBK de type I.**

Type I (%)		
Nombre de patients	22(13)	
Age moyen (ans)	37	
Sexe ratio (hommes/femmes)	7/15	
Augmentation kininoformation	Dosé	16(73)
	Non Dosé	6(27)
Déficit kininases	APP	1(4)
	ECA	2(9)
	CPN	0
	Non dosé	6(27)
Médicaments inducteurs	2(9)	
Urticaire	Donné	4(18)
	Non donné	2(9)

### **3) Caractéristiques des AOBK de type II.**

Quatre patients souffraient d'AOBK avec déficit héréditaire en C1inh de type II (3 femmes et un homme). Leur âge moyen était de 44 ans (7-84 ans). L'activité kininogénase n'avait été mesurée que chez un seul patient et elle était élevée. Les kininases n'avaient pas été dosées dans ce groupe. Il n'y avait pas de médicaments aggravants. Deux patients avaient une UR.

Tableau III : Caractéristiques des AOBK de type II.

Type II (%)		
Nombre de patients		4(2)
Age moyen (ans)		44
Sexe ratio (hommes/femmes)		1/3
Augmentation kininoformation	Dosé	1(25)
	Non Dosé	3(75)
Déficit kininases	APP	—
	ECA	—
	CPN	—
	Non dosé	4(100)
Médicaments inducteurs		0
Urticaire	Donné	2(50)
	Non donné	0

#### **4) Caractéristiques des AOBK secondaires à une mutation du gène *F12*.**

Sept patients avaient un AOBK secondaire à une mutation du gène *F12* (4 femmes et 3 hommes). Leur âge moyen était de 28 ans (2-60 ans). L'activité kininogénase était augmentée chez 4 patients chez qui elle avait été mesurée. Pour deux autres, l'activité kininogénase était normale dont un apparenté, homme asymptomatique dépisté de façon systématique. Aucun des 5 patients étudiés n'avait de déficit en kininases. Un patient avait une UR. L'efficacité des anti-H1 et du concentré de C1 inhibiteur était inconnue pour tous. Trois patients traités répondaient à l'acide tranexamique en crise et deux en traitement de fond. Chez un seul patient, l'icatibant avait été nécessaire et avait été efficace.

**Tableau IV : Caractéristiques des AOBK secondaires à une mutation du gène *F12*.**

<i>F12</i> (%)		
Nombre de patients		7(4)
Age moyen (ans)		28
Sex ratio (hommes/femmes)		3/4
Augmentation kininoformation	Dosé	4(57)
	Non Dosé	1(14)
Déficit kininases	APP	0
	ECA	0
	CPN	0
	Non dosé	2(28)
Médicaments inducteurs		2(28)
Urticaire	Donné	1(14)
	Non donné	1(14)
Efficacité anti H1	Globale	0
	Crise	0
	Fond	0
	Non donné	4(57)
Efficacité acide tranexamique	Globale	3(43)
	Crise	1(14)
	Fond	2(28)
	Non donné	4(57)
Efficacité icatibant	Donné	1(14)
	Non donné	6(86)
Efficacité C1inhibiteur	Donné	0
	Non donné	7(100)

### **5) Caractéristiques des AOBK acquis.**

Trois patients avaient un AOBK par déficit acquis en C1inh (2 femmes et un homme). Leur âge moyen était de 73 ans (65-87 ans). L'activité kininogénase était augmentée pour 2 patients chez qui elle avait été mesurée. Aucun n'avait de déficit en kininases pour les 2 patients chez qui il avait été recherché. Un était précipité par un sartan. Aucun n'avait d'urticaire.

Tableau V : Caractéristiques des AOBK acquis.

Acquis (%)		
Nombre de patients		3(2)
Age moyen (ans)		73
Sex ratio (hommes/femmes)		1/2
Augmentation kininoformation	Dosé	2(67)
	Non Dosé	1(33)
Déficit kininases	APP	0
	ECA	0
	CPN	0
	Non dosé	1(33)
Médicaments inducteurs		1(33)
Urticaire	Donné	0
	Non donné	0

## **6) Caractéristiques des AOBK induits par IEC ou sartan ou hormones.**

Six patients avaient un AOBK induit par un IEC ou un sartan (2 femmes et 4 hommes). Leur âge moyen était de 78 ans (68-89 ans). Le délai moyen entre la prise et la survenue d'AO était de 11 ans (6 mois à 17 ans). L'activité kininogénase était augmentée chez un patient pour les 5 patients chez qui elle avait été recherchée. Quatre avaient un déficit en kininases dont 2 en ECA, 2 en APP et un n'était pas dosé. Ce déficit en ECA s'est normalisé à 3 mois de l'arrêt de l'IEC. Un révélait un AOBK induit par un variant c.-2399C>A du gène *XPNPEP2* qui code pour APP [6]. Aucun n'avait d'urticaire. Un répondait à l'acide tranexamique en poussée. Aucun n'avait nécessité l'utilisation d'icatibant ou de concentré de C1 inhibiteur.

Quarante et un patients avaient un AOBK induit par un traitement hormonal (40 femmes et un homme). L'âge moyen était de 32 ans (13-64 ans). Trente-huit était induit par une pilule oestroprogestative (POP), un par du chlorhydrate de raloxifène, un par du finastéride [18] et un par de la gelée royale contenant des phytoestrogènes. Le délai moyen entre la prise de POP et la survenue d'AO était de 8 ans (6mois à 27 ans). Les POP en cause étaient le plus souvent : DIANE 35® (ethynil œstradiol 35 µg et ciproterone acétate 2 mg), TRINORDIOL et ADEPAL (ethynil œstradiol 30-40µg et levonorgestrel 0,15-0,20 mg). Le délai entre la prise de chlorhydrate de raloxifène et la survenue d'AO était de 7 ans. Le délai entre la prise de finastéride et la survenue d'AO était de 3 ans. Le délai entre la prise de gelée royale et la survenue d'AO était de 1 mois. Vingt-six patientes avaient un déficit fonctionnel en C1inh associé dans 23 cas à un clivage de C1inh en immunoblot. L'activité kininogénase était augmentée chez 23 patients pour les 39 patients chez qui elle avait été recherchée. L'activité kininase était diminuée chez 9 patients : un pour l'APP, 4 pour la CPN et 4 pour l'ECA. Aucun ne révélait un AOBK héréditaire ou acquis. Chez 24 patients, on avait recherché des manifestations d'AO chez les apparentés au premier degré. Pour 8 d'entre eux, cette recherche était positive. Seize (39%) avait une urticaire dont 9 une UR, 7 une UC. Trois avaient eu une récurrence après arrêt du traitement inducteur, dont une par une grossesse, et deux par une stimulation ovarienne. Chez 16 patients à qui on avait donné des anti-H1 en poussée et/ou en traitement de fond, 6 répondaient : 3 répondaient en poussées et 6 en traitement de fond. Chez 14 patients à qui on avait donné de l'AT, 13 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, 6 en poussée, 11 en traitement de fond. Dans un cas, un concentré de C1-INH avait été nécessaire pour une poussée laryngée et il avait été efficace. Aucun n'avait nécessité l'utilisation d'icatibant.

Tableau VI : Caractéristiques des AOBK induits par IEC ou sartan ou hormones.

		IEC, Sartans	Hormonaux
Nombre de patients		6(4)	41(25)
Age moyen (ans)		78	32
Sex ratio		2/1	1/40
Déficit fonctionnel C1inhibiteur		–	26(63)
Clivage C1inhibiteur		–	23(56)
Augmentation kininoformation	Dosé	1(17)	23(56)
	Non Dosé	1(17)	4(10)
Déficit kininases	APP	2(33)	1(2)
	ECA	2(33)	4(10)
	CPN	0	4(10)
	Non dosé	1(17)	7(17)
Urticaire	Donné	0	16(39)
	Non donné	0	0
Révélation AO héréditaire		1(17)	0
Hérédité	Donné	–	8(19)
	Non donné	–	17(41)
Récidive		–	3(7)
Efficacité anti-H1	Globale	–	6(15)
	Crise	–	3(7)
	Fond	–	6(15)
	Non donné	6(100)	25(60)
Efficacité acide tranexamique	Globale	1(17)	13(32)
	Crise	1(17)	6(15)
	Fond	0	11(27)
	Non donné	6(83)	27(66)
Efficacité icatibant	Donné	0	0
	Non donné	6(100)	41(100)
Efficacité C1inhibiteur	Donné	0	1(2)
	Non donné	6(100)	40(98)

### **7) Caractéristiques des AOBK liés à un déficit en kininase(s).**

Trente-quatre patients avaient un déficit en kininase(s) 19 femmes et 15 hommes. Leur âge moyen était de 42 ans (8-78 ans). Neuf avaient un déficit en CPN, 15 en APP et 13 en ECA. Douze patients déficitaires en APP exprimaient le variant c.-2399C>A de *XPNPEP2*. Quatorze avaient une augmentation de l'activité kininogénase. Neuf étaient aggravés par la prise d'un médicament dont 6 par POP, 1 par IEC, 1 par sartan, 1 par distilbène et IEC. Treize avaient de l'urticaire dont 8 une UR et 5 une UC. Chez 21 patients chez qui on avait recherché des antécédents familiaux au premier degré, 8 en avaient. Chez 18 patients à qui on avait donné des anti-H1, 2 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, aucun en poussée, et 5 en traitement de fond. Chez 24 patients à qui on avait donné de l'AT, 18 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, 7 en poussée, 18 en traitement de fond. Dans 5 cas, une injection d'icatibant avait été nécessaire et avait été efficace pour 2. Dans 4 cas, un concentré de C1-INH avait été nécessaire et il avait été efficace pour 3. Pour un cas parmi les précédents, ni l'icatibant ni le concentré de C1 inh n'avait été efficace dans un contexte de douleur abdominale et d'AO de la moitié inférieure du visage.

Tableau VII : Caractéristiques des AOBK liés à un déficit en kininase(s).

Déficit kininases (%)		
Nombre de patients		34(21)
Age moyen (ans)		42
Sex ratio (hommes/femmes)		15/19
Augmentation kininoformation	Dosé	14(41)
	Non Dosé	0
Déficit kininases	APP	15(44)
	ECA	13(38)
	CPN	9(26)
	Non dosé	0
Variant <i>XPNPEP2</i>		12(35)
Médicaments		9(26)
Urticaire	Donné	13(38)
	Non donné	0
Hérédité	Donné	8(24)
	Non donné	13(38)
Récidive		—
Efficacité anti H1	Globale	2(6)
	Crise	0
	Fond	5(15)
	Non donné	16(47)
Efficacité acide tranexamique	Globale	18(53)
	Crise	7(21)
	Fond	18(53)
	Non donné	10(29)
Efficacité icatibant	Donné	2(6)
	Non donné	29(85)
Efficacité C1inhibiteur	Donné	3(9)
	Non donné	30(88)

### **8) Caractéristiques des AOBK liés à une augmentation de l'activité kininogénase.**

Soixante-cinq patients avaient une augmentation de la kininoformation (32 femmes et 33 hommes). Leur âge moyen était de 34 ans (7-70 ans). L'activité kininase étaient diminuées chez 12 patients sur 43 patients chez qui elle avait été recherchée : 5 pour l'APP, 4 pour l'ECA, et 3 pour la CPN. Vingt-six étaient précipités par un médicament dont 23 par POP, 2 par IEC et 1 par gelée royale. Chez 63 patients chez qui on avait recherché de l'urticaire, 24 (37%) en avait dont 7 UC, 17 UR. Vingt-et-un avaient des antécédents au premier degré d'AOBK. Chez 30 patients à qui on avait donné des anti-H1, 13 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, 2 en poussée, et 13 en traitement de fond. Chez 34 patients à qui on avait donné de l'AT, 32 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, 13 en poussée, 27 en traitement de fond. Deux patients avaient reçu de l'icatibant et y répondaient.

**Tableau VIII : Caractéristiques des AOBK liés à une augmentation de l'activité kininogénase.**

Augmentation activité kininogénase (%)		
Nombre de patients		65(40)
Age moyen (ans)		34
Sex ratio (hommes/femmes)		33/32
Déficit kininases	APP	5(8)
	ECA	4(6)
	CPN	3(5)
	Non dosé	22(65)
Médicaments inducteurs		26(40)
Urticaire	Donné	24(37)
	Non donné	2(3)
Hérédité	Donné	21(32)
	Non donné	—
Efficacité anti H1	Globale	13(20)
	Crise	2(3)
	Fond	13(20)
	Non donné	35(54)
Efficacité acide tranexamique	Globale	32(49)
	Crise	13(20)
	Fond	27(40)
	Non donné	31(48)
Efficacité icatibant	Donné	2(3)
	Non donné	63(97)
Efficacité C1inhibiteur	Donné	0
	Non donné	65(100)

### **9) Caractéristiques des AOBK idiopathiques.**

Treize patients n'avaient aucune anomalie biologique (10 femmes et 3 hommes). Leur âge moyen était de 41 ans (16-66 ans). Cinq étaient précipités par la iatrogénie dont 3 par POP, 1 par du soja, et 1 par sartans. Chez 6 patients à qui on avait donné des anti-H1, 6 répondaient en poussée et/ou en traitement de fond, aucun en poussée, et 3 en traitement de fond. Un avait une urticaire chronique.

**Tableau IX : Caractéristiques des AOBK idiopathiques.**

Idiopathique (%)		
Nombre de patients		13(8)
Age moyen (ans)		41
Sex ratio		3/10
Augmentation kininoformation	Dosé	0
	Non Dosé	0
Déficit kininases	APP	0
	ECA	0
	CPN	0
	Non dosé	0
Médicaments		5(38)
Urticaire	Donné	1(8)
	Non donné	0
Efficacité anti H1	Globale	3(23)
	Crise	0
	Fond	3(23)
	Non donné	7(54)

## Discussion

Sur une période de 4 ans, nous avons recruté 164 patients pouvant répondre au diagnostic d'AOKB. Parmi eux, 70 n'avaient pas un AOKB« classique » (AOKB héréditaire ou acquis avec déficit en C1inh, AOKB héréditaire avec mutation de *F12*, AOKB iatrogène lié à la prise d'un IEC ou d'un sartan). Nous pensons pourtant que la grande majorité de ces patients sont bien porteurs d'un AOKB avec mise en évidence d'anomalies biologiques du métabolisme de la BK. Treize patients sur 164 ne présentent aucune anomalie biologique relative au métabolisme de la bradykinine. Trente-quatre présentent un déficit en kininases. Vingt-trois ont une augmentation d'activité kininogénase plasmatique non liée à la prise de POP. Nous identifions de nouveaux tableaux clinico-biologiques qui permettent de proposer une nouvelle typologie des AOKB basée sur une rupture d'équilibre entre production et dégradation de la BK (appréciées respectivement par la mesure de l'activité kininogénase et de l'activité des kininases plasmatiques). Outre ces 70 patients, 38 soit près d'un quart de notre population, ont un AOKB induit par une POP. Cette étiologie reste mal connue 10 ans après sa description et cela malgré sa grande fréquence. Cela suggère que la nosologie et la nosographie de ces AO peuvent être améliorées et qu'il existe des anomalies génétiques et/ou des mécanismes physiopathologiques encore inconnus. La majorité de ces AO répondent à l'AT en traitement de fond et récidivent en cas de diminution de la posologie comme cela a déjà été rapporté [19] [20].

### 1) AO liés à une augmentation de la kininoformation.

Chez 22 patients souffrant d'un AOKB de type I, 3 présentent un déficit en kininases. Parmi ces 3 patients, un a nécessité l'utilisation de concentré de C1inh pour une poussée abdominale évoluant depuis 6 jours, un a présenté des AO peu invalidants des extrémités et un était asymptomatique (étude familiale). Ces 3 patients n'ont pas une atteinte plus sévère malgré leur déficit en kininase [21]. Ces AOKB de type I sont associés à une augmentation de l'activité kininogénase et donc à une augmentation de l'activité de l'amidase plasmatique (sensibilité du test). [22]

Quatre patients souffrent d'AOKB de type II. Deux ont une UR.

Sept patients souffrent d'AOKB secondaire à une mutation du gène *F12* soit 4% de notre population avec un sex ratio de 3 pour 4. En 2006, S. Cichon et al concluent que les femmes porteuses de la mutation du gène *F12* ont une augmentation de l'activité enzymatique du facteur XII. Cette augmentation sous l'action des œstrogènes conduit à l'augmentation de production de kinines et à des manifestations cliniques d'AO. Les hommes ne sont donc pas symptomatiques [5]. Les 3 hommes de notre population sont issus de la même famille. Dans cette famille, le père, 2 fils et une fille ont une mutation du gène *F12*. Le père et un des fils sont asymptomatiques. L'autre fils

a une symptomatologie d'AOBK expliquée biologiquement par une augmentation de l'activité kininogénase. La fille a également une symptomatologie d'AOBK. Ce qui confirme les données de Cichon et al. De plus, les AOBK liés à une mutation du *gène F12* sont associés à une augmentation de l'activité kininogénase et donc à une augmentation de l'amidase plasmatique (sensibilité du test) [22].

Quarante et un patients soit un quart des patients de notre cohorte ont un AOBK secondaire à la prise d'hormones dont un seul homme. Ce patient a développé un AOBK secondairement à la prise de finastéride (PROPECIA®) (inhibiteur de la 5 alpha réductase) pour une alopécie. Cet effet secondaire doit être connu des dermatologues [23]. Trente-huit patientes ont un AOBK liés à la prise d'une contraception œstro-progestative dont deux ont récidivé lors de stimulations ovariennes et une lors d'une grossesse. Parmi ces 38 patientes, 26 ont un déficit en C1 inh fonctionnel secondaire à la prise d'oestrogènes. Ce déficit entraîne une augmentation du clivage du kininogène de haut poids moléculaire et donc une augmentation de la kininoformation expliquant la survenue d'AO selon Giard et al [9]. Douze patientes n'ont pas de déficit en C1 inh fonctionnel. Plusieurs hypothèses sont possibles. Le dosage a pu être réalisé en dehors d'un épisode d'AO et/ou le traitement par POP était déjà arrêté et/ou le patient était sous AT. Une patiente a un AOBK lié à la prise de chlorhydrate de raloxifène et une, lié à la prise de gelée royale.

Soixante-cinq patients ont une augmentation de l'activité kininogénase. Parmi eux, 26 ont pris un médicament précipitant (POP, IEC ou gelée royale). Trente-neuf n'ont pas d'explication à cette augmentation de l'activité kininogénase.

## 2) AO liés à un défaut d'activité d'une ou plusieurs kininases

Six patients ont un AOBK secondaire à la prise d'IEC ou de sartans. Aucun n'a d'antécédents familial au premier degré d'AOBK. Un seul présente un variant c.-2399C>A dans le gène *XPNPEP2* avec une valeur d'APP à la limite inférieure de la normale. Il n'a pas d'antécédents familiaux au premier degré. Ses manifestations d'AOBK ont été réversibles à l'arrêt des IEC [7].

Trente-quatre patients ont un déficit en kininase(s). Certains d'entre eux cumulent plusieurs déficits. Quinze patients ont un déficit en APP dont un souffre d'AOBK de type I. Ce déficit en APP serait un facteur de risque de sévérité des AO héréditaires selon Drouet et al [21]. Deux sur 6 des patients ayant un AOBK sous IEC ont un déficit en APP. Ce déficit en APP serait également un facteur prédictif de survenue d'AO sous IEC [24]. L'activité plasmatique d'APP serait en partie régulée par des facteurs génétiques dont le variant c.-2399C>A du gène *XPNPEP2* présent chez 12 de nos

patients avec un déficit en kininases [6]. Neuf patients ont un déficit en CPN. Un défaut de synthèse expliquerait ce déficit [25]. Un seul a un antécédent familial au premier degré d'AQBK. Selon Mathews et al, ce déficit en CPN serait lié à une anomalie de transmission autosomique récessive [26]. Chez ces patients déficitaires en kininases, le concentré de C1-INH n'a été efficace que dans 3 cas sur 4 et l'icatibant dans 2 sur 5. Les concentrés de C1-INH et l'icatibant semblent moins efficaces chez les patients déficitaires en kininases dans notre expérience.

Treize patients ont un AQBK idiopathique dont un avec une urticaire chronique. Le sex ratio est en faveur des femmes avec un rapport de 3/10. Chez 6 patients ayant reçu des anti-H1, 3 ont répondu en traitement de fond.

### 3) Association possible à une urticaire récurrente ou chronique

Soixante-treize patients ont de l'urticaire soit 44% des patients de cette série. Cette association n'est certainement par fortuite. Elle a déjà été mise en évidence par l'étude de Giard et al [9]. En effet, dans cette étude, 53% des patientes suivies pour un AQBK induit par les œstrogènes présentaient également une urticaire. La bradykinine en agissant sur son récepteur B2 jouerait un rôle critique dans la médiation des mastocytes chez le rat d'après Bandeira-Melo et al [27]. De plus, l'icatibant est un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine. Sa structure est superposable à celle de la bradykinine à l'exception d'un acide aminé. D'après Maurer et al, l'icatibant ferait dégranuler les mastocytes. L'histamine ainsi libérée génèrerait une papule au point d'injection de l'icatibant [28]. Cette observation pourrait contribuer à expliquer la présence d'urticaire dans certains AQBK. De plus, Na JI et al ont observé que la prise d'AT et son application topique diminue le nombre de mastocytes cutanés [29]. On peut supposer que ce mécanisme physiopathologique contribue à expliquer l'efficacité de l'AT et la présence d'urticaire dans certains AQBK.

### 4) Limites de l'étude

Cette étude est rétrospective et monocentrique. Elle porte sur des sujets adressés au centre de référence par des allergologues et/ou des dermatologues libéraux et/ou des allergologues hospitaliers. Ces sujets ont donc probablement une symptomatologie plus grave et/ou une pathologie plus difficile à diagnostiquer et/ou à traiter. Ce qui peut expliquer en partie le nombre important d'AQBK inclassés.

Cette nouvelle typologie se base sur des critères subjectifs d'anamnèse et de clinique dans le cadre d'une pathologie évoluant par poussée. Les critères cliniques peuvent gagner en objectivité grâce aux photographies rapportées par les patients. Mais le risque reste d'inclure des patients non malades ou d'exclure des patients malades.

## **Conclusion**

Le diagnostic différentiel avec des AO histaminiques peut être difficile. Nous proposons de nouveaux outils diagnostiques : les mesures d'activité plasmatique des kininases, des kininogénases plasmatiques et de l'amidase. L'amidase plasmatique reflète l'activité kininogénase. En effet, lorsque l'amidase plasmatique augmente, le clivage du kininogène de haut poids moléculaire augmente. L'amidase plasmatique reste basse dans les AO histaminiques. Ces nouveaux outils vont permettre un diagnostic plus aisé et donc une thérapeutique plus adaptée [22].

Cette nouvelle typologie élargit le nombre de patients souffrant potentiellement d'AOKB. Elle permet de proposer un traitement pour ces patients et de réduire le temps d'errance diagnostique.

L'étude de ces patients souffrant d'AOKB non classiques permettra de documenter leurs anomalies biologiques, d'améliorer la classification des AOKB, et par conséquent leur prise en charge.

L'étude de leur génotype permettra un dépistage familial. Une prise en charge adaptée permettra de réduire la morbi-mortalité de ces patients. Par exemple en proposant un plan d'accueil individualisé pour les enfants scolarisés, une alerte en cas de prise en charge pour localisations menaçantes par le SAMU, ou encore une trousse de secours standardisée.

## Bibliographie

1. Grattan C, Powell S, Humphrey F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-714.
2. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF and al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1582-9.
3. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 373-388.
4. Frank MM. Hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 398-401.
5. Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pursun E, Bork K, Bucher C, Bygum A and al. Functional C1-inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: assay evaluation and recommendations. *J Immunol Methods* 2008; 338: 14-20.
6. Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A, and al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1098-1104.
7. Drouet C, Ponard D, Bouillet L. Iatrogenic angioedema due to estrogen, angiotensin conversion enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists and dialysis membranes. *Rev Med Interne*. 2006 Jun; 27 Suppl 2:S76-9.
8. Skalli S, Wion-Barbot N, Baudrant M, Lablanche S, Benhamou PY, Halimi S. Angio-oedema induced by dual dipeptidyl peptidase inhibitor and angiotensin II receptor blocker: a first case report. *Diabet Med*. 2010; 27:486-7.
9. Giard C, Nicolie B, Drouet M, Lefebvre-Lacoeuille C, Le Sellin J, Bonneau JC and al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology*. 2012;225:62-9.
10. Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica* 2007; 92: 716-718.
11. Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment. Maurer M, Grabbe J. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 458-65.
12. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. *Br J Dermatol* 1986; 115:731-4.
13. Exogenous oestrogen as an alternative to food allergy in the etiology of angioneurotic oedema. André F, Veysseyre-Balter C, Rousset H, Descos L, André C. *Toxicology* 2003; 185: 155-60.
14. Jorge AS, Dortas SD, Valle SO, França AT. Hereditary angioedema and chronic urticaria: is there a possible association? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 327-8.
15. A sensitive method to assay blood complements C1- inhibitor activity. Drouet C, Alibeau C,

- Ponard D, Arlaud GJ, Colomb MG. *Clin Chim Acta* 1988; 174: 121-30.
16. Bradykinin and des-Arg (9)-bradykinin metabolic pathways and kinetics of activation of human plasma. Cyr M, Lepage Y, Blais C Jr, Gervais N, Cugno M, Rouleau JL, Adam A. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281: 275-83.
  17. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanism and clinical progress. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M. *Trends Mol Med*. 2009;15: 69-78.
  18. Angio-oedèmes bradykiniques (AOBK) attribués à des antiandrogènes chez l'homme : 2 cas. Ponard C, Drouet M, Delva R, Dessart P, Drouet C, Martin L. P399. *JDP* 2012.
  19. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic. *Allergy*. 2010; 65:793-5.
  20. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med*. 1999; 106:650-4.
  21. Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:429-33.
  22. Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Baroso R, Csopaki F, Allegret-Cadet M and al. Enzymatic assays for the biological diagnosis of bradykinin-dependant angioedema.. Révisions soumises à PLOS ONE
  23. Kampitak T, Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 376-7.
  24. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet*. 2002; 359:2088-9.
  25. Mathews KP, Curd JG, Hugli TE. Decreased synthesis of serum carboxypeptidase N (SCPN) in familial SCPN deficiency. *J Clin Immunol*. 1986; 6:87-91.
  26. Mathews KP, Pan PM, Gardner NJ, Hugli TE. Familial carboxypeptidase N deficiency. *Ann Intern Med*. 1980; 93:443-5.
  27. Bandeira-Melo C, Calheiros AS, Silva PM, Cordeiro RS, Teixeira MM, Martins MA. Suppressing effect of distinct bradykinin B2 receptor antagonist on allergen-evoked exudation and leukocyte infiltration in sensitized rats. *Br J Pharmacol*. 1999; 127: 315-2.
  28. Maurer M, Church MK. Inflammatory skin responses induced by icatibant injection are mast cell mediated and attenuated by H1-antihistamines. *Exp Dermatol* 2012; 21: 154-5.
  29. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Proportions relatives des différents types d'AOBK.

Tableau II : Caractéristiques des AOBK de type I.

Tableau III : Caractéristiques des AOBK de type II.

Tableau IV : Caractéristiques des AOBK secondaires à une mutation du gène *F12*.

Tableau V : Caractéristiques des AOBK acquis.

Tableau VI : Caractéristiques des AOBK induits par IEC ou sartan ou hormones.

Tableau VII : Caractéristiques des AOBK liés à un déficit en kininase(s).

Tableau VIII : Caractéristiques des AOBK liés à une augmentation de l'activité kininogénase.

Tableau IX : Caractéristiques des AOBK idiopathiques.

## TABLE DES MATIERES

<b>Liste des enseignants de la faculté de médecine</b>	<b>2</b>
<b>Composition du jury</b>	<b>5</b>
<b>Abréviations</b>	<b>6</b>
<b>Plan</b>	<b>7</b>
<b>Introduction</b>	<b>8</b>
<b>Matériel et Méthode</b>	<b>9</b>
<b>Résultats</b>	
<b><u>1) Proportions relatives des différents types d'AOBK.</u></b>	<b>10</b>
Tableau I : Proportions relatives des différents types d'AOBK.	10
<b><u>2) Caractéristiques des AOBK de type I.</u></b>	<b>11</b>
Tableau II : Caractéristiques des AOBK de type I.	11
<b><u>3) Caractéristiques des AOBK de type II.</u></b>	<b>12</b>
Tableau III : Caractéristiques des AOBK de type II.	12
<b><u>4) Caractéristiques des AOBK secondaires à une mutation du gène <i>F12</i>.</u></b>	<b>13</b>
Tableau IV : Caractéristiques des AOBK secondaires à une mutation du gène <i>F12</i> .	13
<b><u>5) Caractéristiques des AOBK acquis.</u></b>	<b>14</b>
Tableau V : Caractéristiques des AOBK acquis.	14
<b><u>6) Caractéristiques des AOBK induits par IEC ou sartan ou hormones.</u></b>	<b>15</b>
Tableau VI : Caractéristiques des AOBK induits par IEC ou sartan ou hormones.	16
<b><u>7) Caractéristiques des AOBK liés à un déficit en kininase(s).</u></b>	<b>17</b>
Tableau VII : Caractéristiques des AOBK liés à un déficit en kininase(s).	18
<b><u>8) Caractéristiques des AOBK liés à une augmentation de l'activité kininogénase.</u></b>	<b>19</b>
Tableau VIII : Caractéristiques des AOBK liés à une augmentation de l'activité kininogénase.	19
<b><u>9) Caractéristiques des AOBK idiopathiques.</u></b>	<b>20</b>
Tableau IX : Caractéristiques des AOBK idiopathiques.	20
<b>Discussion</b>	<b>21</b>
<b><u>1) AO liés à une augmentation de la kininoformation.</u></b>	<b>21</b>
<b><u>2) AO liés à un défaut d'activité des kininases</u></b>	<b>22</b>
<b><u>3) Association possible à une urticaire récurrente ou chronique</u></b>	<b>23</b>
<b><u>4) Limites de l'étude</u></b>	<b>23</b>
<b>Conclusion</b>	<b>24</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>25</b>
	28

<b>Liste des tableaux</b>	<b>27</b>
<b>Table des matières</b>	<b>28</b>

27

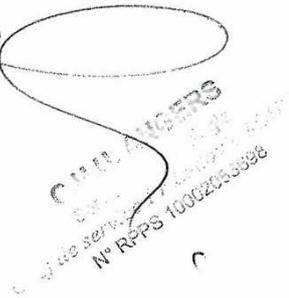
28

PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Mademoiselle Panteha Déborah  
Dessart**

**Vu, le Directeur de thèse**

*L. Mauné*



**Vu, le Président du jury de thèse**

*N. de Lencq*

**Vu, le Doyen de la  
Faculté de Médecine  
d'ANGERS**

*I. Richard*

Professeur I. RICHARD

**Vu et permis d'imprimer**

