

Angio-œdème héréditaire sans déficit en C1inh (inhibiteur de C1 estérase)

Hereditary angioedema without C1inh deficiency

L. Martin ^{1,2}, C. Giard ¹, C. Drouet ²

(¹ Service de dermatologie, CHU d'Angers ; ² Centre national de référence des angio-œdèmes à Kinines, CHU de Grenoble)

Une femme âgée de 32 ans consulte pour des œdèmes récidivants des lèvres (figures 1-3). L'interrogatoire précise que ces œdèmes surviennent au rythme moyen d'une poussée par mois depuis la prescription d'une première pilule contraceptive œstroprogestative à l'âge de 17 ans. Les poussées ont été plus fréquentes pendant les trois grossesses de la consultante.

Examen

Chaque poussée est stéréotypée : l'œdème s'installe en quelques heures, parfois à l'occasion d'un épisode infectieux ou au cours d'un "traumatisme" local (soins dentaires, par exemple), et dure environ trois jours. Le volume de l'œdème peut être très important. En de rares occasions, un œdème lingual et/ou sous-glottique (figure 4) associé a été responsable d'une dyspnée, sans asphyxie. Des douleurs abdominales violentes avec troubles du transit sont parfois présentes, contemporaines ou non d'une poussée cutanée. Il n'y a jamais d'urticaire accompagnant ces angio-œdèmes, et les traitements antihistaminiques ou corticoïdes régulièrement prescrits sont inefficaces. L'anamnèse retrouve enfin deux épisodes d'œdème (laryngé et scrotal) chez le père de cette patiente.

Cette histoire clinique fait évoquer le diagnostic d'angio-œdème héréditaire (AOH). Toutefois, les dosages pondéral et fonctionnel de C1inh (inhibiteur de C1 estérase) sont dans les limites de la normale.

Il s'agit d'un cas d'AOH de type 3, indépendant de C1inh.

Commentaires

Notre connaissance des AOH a considérablement évolué ces dernières années, sur les plans tant physiopathologique et nosologique que thérapeutique. Le terme d'AOH tend à remplacer celui, peu informatif, d'œdème angio-neurotique.

Les AOH sont des angio-œdèmes médiés par la bradykinine, et non par l'histamine (1). Cela explique l'absence d'urticaire associée et l'insensibilité constante de l'œdème aux traitements antihistaminique et corticoïde.

Les AOH les plus classiques sont autosomiques dominants et liés à un déficit en C1inh, une protéine plasmatique qui inhibe les estérases de la cascade du complément mais surtout la production de kinines à partir des kininogènes de haut poids moléculaire (schéma) [1]. Deux types d'AOH associés au déficit en C1inh sont décrits : type 1 (défaut de synthèse de C1inh) et type 2 (synthèse de C1inh non fonctionnel). Leur traitement étiologique est l'administration intraveineuse de C1inh (Berinert[®], en autorisation temporaire d'utilisation).

Depuis 1999 sont décrits des AOH sans déficit en C1inh [2]. Ces AOH, dits désormais de type 3, sont également autosomiques dominants. Leur présentation clinique est identique à celle des types 1 et 2 : œdèmes blancs, non prurigineux, récidivants des extrémités, du visage (incluant lèvres et langue), des organes génitaux externes, de la sphère ORL, de la muqueuse digestive. Les localisations ORL et digestives font toute la gravité de la maladie, puisqu'elles peuvent être responsables respectivement d'asphyxie et d'ascite avec choc hypovolémique pouvant entraîner le décès.

Mots-clés

Angio-œdème héréditaire • C1inh • Kininogénase • Facteur XII.

Hereditary angioedema • C1inh • Kininogenase • Factor XII.

Keywords

Légendes

Figures 1 et 2. Angio-œdème de la lèvre supérieure.

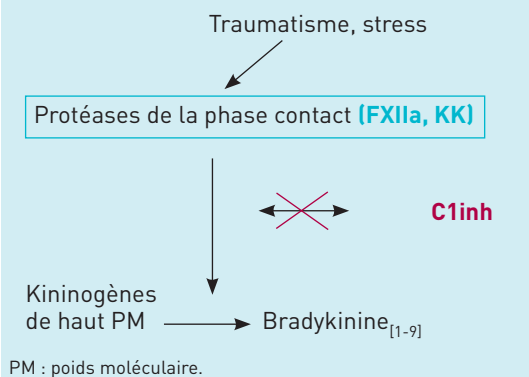
Figure 3. Aspect du visage à distance d'une poussée.

Figure 4. Angio-œdème laryngé.

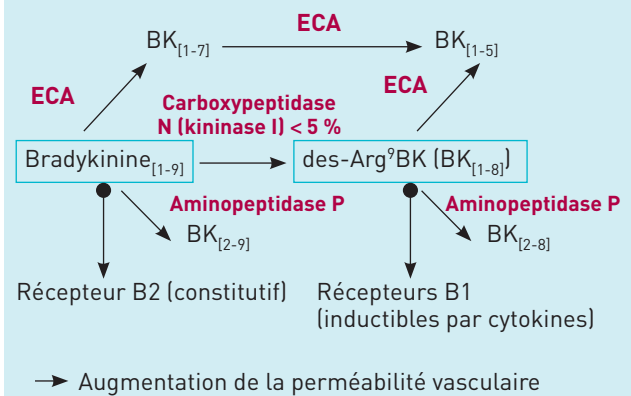
Schéma. La molécule directement responsable des angio-œdèmes héréditaires est la bradykinine (BK). Celle-ci est habituellement en excès par augmentation de sa production à partir des kininogènes de haut poids moléculaire : soit par augmentation de l'activité des kininogénases de la phase contact [FXIIa, kallikréine (KK)], soit par défaut de leur contrôle par C1inh. Les angio-œdèmes par défaut du catabolisme des kinines sont plus volontiers iatrogènes (inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]) et aggravés par des polymorphismes dans les gènes codant pour les kininases (aminopeptidase P, carboxypeptidase N).



Production des kinines impliquées dans l'angio-œdème



Catabolisme des kinines impliquées dans l'angio-œdème





Lors des AOH de type 3, les dosages pondéral et fonctionnel de C1inh sont dans les limites de la normale ou discrètement abaissés, et il n'existe pas de mutation dans le gène *C1NH* codant pour C1inh. Le piège est d'écarter le diagnostic d'AOH sur la normalité des examens biologiques explorant C1inh. En fait, l'AOH de type 3 est probablement génétiquement hétérogène. Sa physiopathologie fait intervenir un excès de kinines tissulaires via une augmentation de l'activité kininogénase ou, moins vraisemblablement, un défaut d'activité kininasique plasmatique (**ischéma**). À ce jour, environ un quart des AOH de type 3 sont associés à une mutation "gain de fonction" du gène codant pour le facteur XII de la coagulation (*F12*) et responsable d'une augmentation de l'activité kininogénase [2]. La transcription du gène *F12* est augmentée par les œstrogènes et explique vraisemblablement les plus grandes précocité et sévérité de la maladie chez les femmes et l'aggravation lors de la prise de traitements œstrogéniques ou lors des grossesses.

Outre la suppression des œstrogènes exogènes, le traitement préventif des AOH de type 3 repose sur l'acide tranexamique (Exacyl®) à des doses variables selon les sujets. Le danazol (Danatrol®) est parfois utile, comme dans les types 1 et 2. Le traitement des poussées graves n'est pas codifié, et les mesures de libération instrumentale des voies aériennes (intubation, trachéotomie) sont parfois nécessaires. La mise sur le marché prochaine de l'icatibant, un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine administrable par voie sous-cutanée, rendra certainement un grand service pour le traitement de cette affection invalidante et potentiellement mortelle.

Le Centre national de référence pour la prise en charge des AOH bradykiniques de Grenoble peut être joint au 04 76 76 94 49. **II**

Références bibliographiques

1. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress. *Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol* 2004;114[3 Suppl]: S51-S131.
2. Cichon S, Martin L, Hennies HC et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098-104.



www.edimark.fr

Retrouvez **Images en Dermatologie**
en accès libre sur notre site Internet

The screenshot shows the Edimark Santé website. On the left, a sidebar menu titled 'Publications' lists: 'Les Lettres', 'Les Courriers', 'Les Correspondances', 'Images', and 'Toutes les revues'. An arrow labeled '2' points from this menu to the main content area. The main content area displays the '15th CROI' logo and various medical articles. On the right, there is a section titled 'Abonnés' (Subscribers) with a form to enter a subscription number and a button labeled 'Abonnez-vous en ligne!'. An arrow labeled '1' points from this section to the text on the right.

Pour consulter gratuitement
les articles du numéro 1 de la revue :

1. entrer le code ING-ID-1 dans "n° d'abonné" sur la page d'accueil du site;

The form is titled 'Abonnés'. It contains a field for 'Votre n° d'abonné' with a question mark icon, a field for 'Votre e-mail', and a field for 'Votre mot de passe'. Below the fields, there is a button that says 'Abonnez-vous en ligne!' and a link 'N° d'abonné oublié?'.

2. cliquer sur Publications > Images > En dermatologie.

En ligne : articles et vidéos en version intégrale.