



Les angioedème héréditaires de type III : nouvelle maladie ou nouveau diagnostic ?

Type III hereditary angioedema (HAE): New disease or new diagnosis?

L. Bouillet

*Centre de référence sur les angioedème bradykiniques (CREAK), clinique universitaire de médecine interne,
CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble cedex 09, France*

Résumé

L'angioedème héréditaire (AEH) de type III provoque les mêmes symptômes que les AEH de type I et II qui sont, eux, associés à un déficit en C1Inh. Les AEH de type III prédominent chez la femme et sont souvent révélés par une grossesse ou par la prise d'œstroprogestative. Les dosages du C1Inh et de C4 sont normaux. Il est difficile de faire un diagnostic biologique de cette forme d'angioedème (AE). Une partie des AEH de type III est associée à des mutations gain de fonction du gène du facteur de Hageman. L'arrivée de nouveaux outils comme le dosage de l'activité kininogénase et l'analyse du gène du facteur de Hageman, devrait à l'avenir aider au diagnostic. Le traitement est encore mal codifié. Il repose sur l'acide tranexamique et le concentré de C1Inh en cas de crises laryngées.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Type III hereditary angioedema (HAE) presents the same symptoms as type I and type II ones, which are associated with C1Inh deficiency. Women are principally affected. First symptoms often appear during pregnancies or with women taking combined pills. C1Inh and C4 assays are normal. Some of type III HAE can be associated with mutations of the Hageman factor gene. Type III HAE diagnosis is difficult. Kininogenase activity assay and the Hageman factor gene analysis will help us in the future. Treatment strategy is not known: tranexamic acid could be used. Also, C1Inh concentrate could be administrated for laryngeal attacks.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Angioedème ; Bradykinine ; Facteur de Hageman ; Kallikréine

Keywords : Angioedema ; Bradykinin ; Hageman factor ; Kallikrein

1. Introduction

Les angioedèmes (AE) sont un syndrome clinique correspondant à un gonflement brusque et localisé des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux (Fig. 1) [1]. Ils peuvent durer d'un à cinq jours et disparaissent totalement sans séquelle. Leur fréquence est variable ainsi que leur localisation. Les AE sont le résultat d'une libération brutale et localisée de médiateurs responsables, entre autres, d'une augmentation de la per-

méabilité vasculaire. Le médiateur le plus fréquent est l'histamine. Dans ce cas, l'AE est souvent accompagné d'une urticaire et d'un contexte atopique. Les AE bradykiniques sont blancs et non prurigineux. Le pronostic est lié à l'atteinte laryngée (25 % de décès en l'absence de thérapeutique adaptée) et à l'atteinte abdominale, responsable de crises subocclusives hyperalgiques parfois compliquées de choc hypovolémique [2–5]. La bradykinine est libérée à partir du système kallikréine–kinines (Schéma 1) activé par le facteur de Hageman [6,7].

Dès 1963, les AE bradykiniques étaient décrits, associés à un déficit en la protéine C1Inh (AEH de type I et II) [8]. À partir de

Adresse e-mail : LBouillet@chu-grenoble.fr.



Fig. 1. Angioedème de la main.

1999, ont été décrits des AE bradykiniques avec un C1Inh normal. Depuis, les caractéristiques cliniques biologiques et génétiques de ces AEH de type III ont été précisées [9–11].

2. Description clinique

Les patients présentent le même type de crises que ceux qui sont atteints d'AEH de type I et II. Les femmes sont plus touchées que les hommes. Les traitements hormonaux à base d'œstrogènes sont des révélateurs et des éléments aggravants de l'AEH de type III. Les œdèmes de la face seraient plus fréquents et la localisation abdominale plus rares [12]. L'AEH de type III peut apparaître dès la petite enfance. L'œdème est très déformant ; il peut être douloureux. Les crises abdominales sont des épisodes subocclusif dus à un œdème intestinal. Des ascites sont possibles. La fréquence des attaques est très variable, mais elle augmente nettement pendant les grossesses.

Certaines femmes ne sont d'ailleurs symptomatiques que lors de leurs grossesses ou sous pilules œstroprogestatives [13].

3. Biologie

Par définition, les AEH de type III ne sont pas associés à un déficit en C1Inh [10]. Les taux de C4 et de C1Inh sont toujours normaux. L'activité fonctionnelle de C1Inh est normale, sauf lorsque les patientes sont sous imprégnation œstrogénique (pilules, grossesses). On note alors une baisse de l'activité de 50 à 80 % de la valeur normale associée à une coupure de la protéine C1Inh, nettement visible sur un Immunoblot anti-C1Inh [13,14]. On note une élévation de la bradykinine lors des crises [15]. Le dosage de la bradykinine sanguine étant difficile à effectuer en routine, nous développons des tests mesurant l'activité kininogénase spontanée d'un plasma. L'activité kininogénase reflète l'activité du facteur de Hageman, de la plasmine et de la kallikréine. Ces tests sont en cours de validation, mais ils sont prometteurs. On a pu ainsi mettre en évidence au cours de la grossesse d'une patiente atteinte d'AEH de type III, une élévation de l'activité kininogénase corrélée inversement à l'activité de C1Inh [13].

4. Génétique

En 2006 ont été identifiées deux mutations faux sens sur le gène *F12* (du facteur de Hageman) chez huit familles [16,17]. Il s'agit d'une mutation gain de fonction, qui augmente l'activité du facteur de Hageman et donc l'activité kininogénase. Cichon et al. [17] ont pu établir que ces mutations remontent au moins à l'époque du Moyen-Âge. Ces mutations ne sont, cependant, retrouvées que chez environ 15 % des patients. Il existe probablement d'autres mutations soit sur le même gène soit sur ceux associés à d'autres protéines d'intérêt (kallikréine, plasmine...).

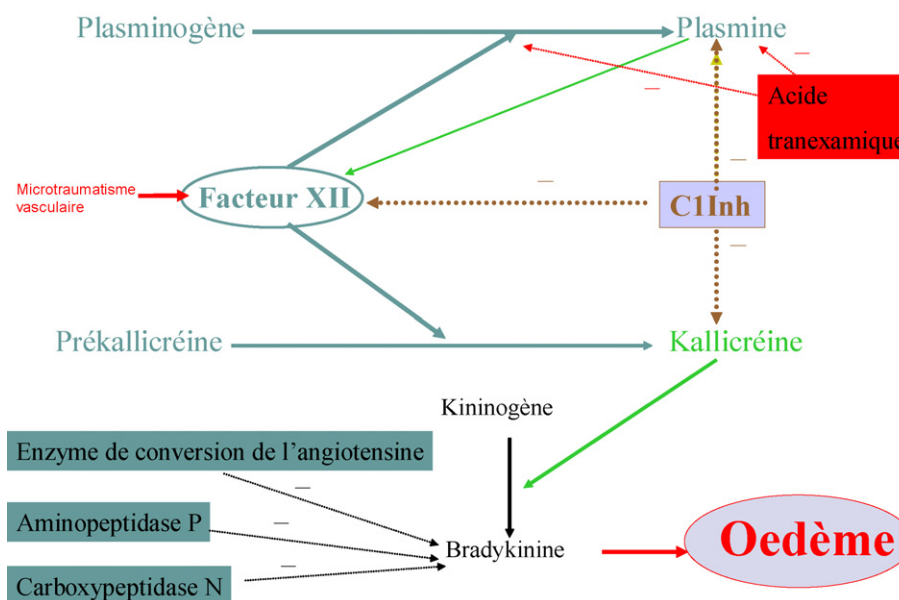


Schéma 1. Mécanismes de la synthèse de bradykinine et de l'action de l'acide tranexamique.

Tableau 1
Diagnostics différentiels des angioœdèmes

Cellulite	Œdème inflammatoire permanent
Maladie de Crohn	Œdème granulomateux buccal
Dermatomyosite	Œdème violacé des paupières persistant
Lupus discoïde	Urticaire sur les zones exposées au soleil
Arthrite rhumatismale	Œdème inflammatoire des articulations
Dysthyroïdie	Infiltration diffuse et permanente
Maladie de Miescher	Macrochéilite granulomateuse isolée
Maladie de Melkersson-Rosenthal	Œdème granulomateux de la face associé à une paralysie faciale périphérique et à une langue plicaturée
Syndrome d'hyperperméabilité capillaire	Œdème généralisé associé à une hypotension et à une hémococoncentration
Syndrome d'Ascher	Tuméfaction récurrente avec affaissement progressif des paupières et atrophie de la peau, associée à une lèvre double
Syndrome cave supérieur	Œdème en capeline permanent
Syndrome de Schnitzler	Urticaire avec un pic immunoglobine M monoclonal
Syndrome de Muckles-Wells	Urticaire, rhumatisme, surdité (maladie génétique)
Trichinose	Œdème associé à des douleurs musculaires et à une éosinophilie

Tableau 2
Caractéristiques cliniques des angioœdèmes bradykiniques et histaminiques

Angioœdème	Bradykinique	Histaminique
Description	Blanc Déformant, circonscrit Douloureux	Rouge (urticaire) Étendu Prurigineux
Durée	Quelques jours	Quelques heures
Atteinte digestive	Fréquente	Exceptionnelle
Contexte	Hérédité, IEC, AAI, œstrogènes, grossesses	Allergie, atopie
Sensibilité aux corticoïdes	Nulle	Bonne
Sensibilité à l'acide tranexamique	Bonne	Nulle

5. Démarche diagnostique

Le diagnostic de ces AE est difficile, car pour l'instant les examens biologiques et génétiques ne permettent pas de découvrir tous les d'AEH de type III. Il faut donc se fier à la clinique en prenant garde de ne pas poser des diagnostics en excès. Après avoir porté avec précision le diagnostic clinique d'AE et éliminé les autres types d'œdèmes (Tableau 1), se pose la question du diagnostic étiologique. Le diagnostic différentiel principal de l'AE bradykinique est l'AE histaminique. Celui-ci a des caractéristiques cliniques assez différentes (Tableau 2) et il est corticocensible. L'AE bradykinique est résistant aux corticoïdes et les traitements antihistaminiques au long cours n'empêchent pas les récives. Les AE bradykiniques

répondent assez bien à l'acide tranexamique comme traitement de fond et parfois lors des crises. Le test à l'acide tranexamique peut donc être utile dans la démarche diagnostique.

Lorsque le diagnostic d'AE est fortement suspecté, il faut rechercher le type d'AE : un dosage de C4 et de C1Inh permettra d'éliminer les AEH de type I et II et les AE acquis de type I et II [3] (Tableau 3). Il faudra rechercher la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et d'antagoniste de l'angiotensine II (AAII) qui tous les deux peuvent donner un AE bradykinique qui guérit en général à l'arrêt du médicament [18].

Lorsqu'un AEH de type III est fortement suspecté (surtout s'il existe un contexte familial), un dosage de l'activité fonctionnelle de C1Inh peut être faite si la femme est sous

Tableau 3
Caractéristiques biologiques des angioœdèmes bradykiniques

	AEH type I	AEH type II	AEH type III	AEA type I	AEA type II	AEA type III
C1Inh	Basse < 50 %	Normale	Normale	Basse	Basse	Basse
Fonction C1Ihh	Très basse < 30 %	Très basse < 30 %	Parfois bas 50–80 %	Très basse < 30 %	Très basse < 30 %	Très basse < 30 %
C1q	Normale	Normale	Normale	Basse	Basse	Basse
C4	Basse	Basse	Normale	Basse	Basse	Basse
Anticorps	Absent	Absent	Absent	Absent	Ac anti-C1Inh	Ac anti-C1q
Mutation	Gène C1Inh	Gène C1Inh	Gène F12	Absente	Absente	Absente

AEH : angioœdème héréditaire ; AEA : angioœdème acquis.

pilule ou enceinte. Un dosage de l'activité kininogénase peut être demandé. Si celui-ci est élevé, une recherche de mutation sur le gène *F12* pourra alors être faite.

6. Traitement

Actuellement, aucun consensus n'existe et la conduite thérapeutique repose sur l'expérience obtenue avec les AEH de type I et II.

L'acide tranexamique est efficace surtout en traitement de fond à la dose de 2 à 3 g/24 heures. En cas de crise, il peut être efficace à la dose de 1–2 g toutes les six heures pendant 24 heures. Il agit en contrôlant la plasmine qui elle même participe à l'activation du facteur de Hageman [19]. Dans certains cas, les patients deviennent totalement asymptomatiques.

Le danazol pourrait être une alternative thérapeutique [20]. Il semble en effet qu'il augmente l'activité de l'aminopeptidase P, une des enzymes dégradant la bradykinine [21].

Les crises laryngées et abdominales peuvent être traitées par le concentré de C1Inh. Il permet aussi de préparer l'accouchement des patientes dans les meilleures conditions [13].

Un espoir thérapeutique est attendu avec l'arrivée de l'icatibant, un inhibiteur des récepteurs B2 de la bradykinine. Il a été testé avec succès dans le traitement des crises des AEH de type I et II [22]. Il sera sans doute efficace dans les AEH de type III.

Références

- [1] Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2001;144:708–14.
- [2] Rosen FS, Davis III AE. Deficiencies of C1Inhibitor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:251–61.
- [3] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:629–37.
- [4] Zingale L, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175:1065–70.
- [5] Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1Inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1–9.
- [6] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis 3rd AE. Increased vascular permeability in C1Inhibitor deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;109:1857–63.
- [7] Davis 3rd AE. The physiopathology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3–9.
- [8] Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of c'1-esterase. *Am J Med* 1963;35:37–44.
- [9] Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostini A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999;106:650–4.
- [10] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1Inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213–7.
- [11] Binkley KE, Davis III AE. Clinical, biochemical and genetic characterization of a novel estrogen dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546–50.
- [12] Bork K, Gul D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1Inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987–92.
- [13] Bouillet L, Ponard D, Rousset H, et al. A case of hereditary angioedema type III presented with C1Inhibitor cleavage and a missense mutation in F12 gene. *Br J Dermatol* 2007;156:1063–5.
- [14] Bouillet L, Ponard D, Drouet C, et al. Angioedema and contraception. *Dermatology* 2003;206:106–9.
- [15] Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostini A. Bradykinin and the physiopathology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311–7.
- [16] Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1Inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286–9.
- [17] Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, et al. Identification of a missense mutation in coagulation factor XII (Hageman factor) gene in families with hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098–104.
- [18] Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18:171–88.
- [19] Bouillet L, Drouet C, Ponard D, Massot C. Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioedèmes non histaminiques. *Rev Med Interne* 2004;25:924–6.
- [20] Herrmann G, Schneider L, Krieg T, Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angioedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004;150:157–8.
- [21] Drouet C, Moreau ME, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metalloproteinase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol*; in press.
- [22] Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattman P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497–503.

