



## Etude clinique et génétique de l'angioœdème héréditaire en Tunisie: A propos de huit familles

A. Achour<sup>1</sup>, S. Ben Yahia<sup>1</sup>, L. Belkahia<sup>2</sup>, M. Hamdi<sup>2</sup>, C. Adhoum<sup>1</sup>, M. Essid<sup>1</sup>, F. Maazoun<sup>1</sup>, A. Zanati<sup>1</sup>, F. Maazoul<sup>1</sup>, M. Belkahia<sup>3</sup>, R. M'rad<sup>1</sup>, M. Trabelsi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

<sup>2</sup>Service de Médecine Interne B, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

<sup>3</sup>Médecin interniste de libre pratique

## QR CODE

### Introduction

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante. Sa prévalence est de 1/50000. Elle est secondaire dans 95% des cas à une mutation au niveau du gène *SERPING1* qui code pour l'inhibiteur de la C1 estérase. Cette protéine est impliquée dans la régulation de la perméabilité vasculaire et la modulation de l'inflammation. Il se caractérise par la survenue d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux transitoires et récidivants pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'objectif de ce travail est de caractériser cliniquement et génétiquement une série de huit familles tunisiennes suivies pour AOH.

### Résultats

Il s'agit de 12 patients dont 7 cas familiaux. Le sexe ratio (M/F) était de 1.4. L'âge moyen d'apparition des œdèmes était de 17 ans avec des limites d'âge de 4 à 40 ans. Les localisations des œdèmes étaient : les membres supérieurs (11/12), la face (5/12), le pharynx (2/12), l'abdomen (3/12), les testicules (2/12) et les membres inférieurs (5/12). Les épisodes survenaient avec une fréquence variant d'une fois par semaine à une fois par an avec une durée allant de deux à quatre jours. L'étude moléculaire a identifié quatre variants au niveau du gène *SERPING1* chez 6/12 patients (Tableau 1).

Tableau 1: Variants du gène *SERPING1* identifiés dans notre étude

Famille	Variant	Exon	Base de données (gnomAD)	Effet	Réf	Classification
F1	c.169G>T p.Glu57*	3	Non répertorié	Codon stop prématuré	NR	Probablement pathogène
F2	c.120_121del p.Gly41Argfs*16	3	Non répertorié	Codon stop prématuré	2	Pathogène
F3	c.816_818delCAA p.Asn272del	5	Non répertorié	Perte d'une Asparagine site de N-Glycosylation	3	Probablement pathogène
F4	c.889+1G>T p.?	5	Non répertorié	Saut d'exon Codon stop prématuré	1	Pathogène

NR: non rapporté

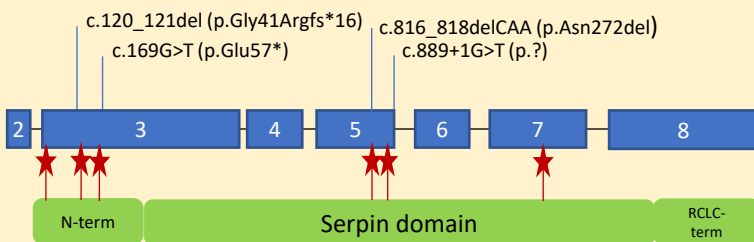


Figure 1: Structure de la protéine *SERPING1*

Les lignes et les étoiles représentent les sites de N-glycosylation

### Conclusion

L'étude moléculaire a permis de retenir le diagnostic génétique chez quatre familles, confirmer l'hétérogénéité génétique de l'AOH et de proposer un dépistage en cascade. Une relecture des données du WES et une étude par WGS reste indiquée afin de porter le diagnostic moléculaire des cas non résolus.

Références :

- Göbwein T et al. Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. *Cytogenet Genome Res* 2008
- Verpy et al. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 1996
- Freberger et al. Five novel mutations in the C1 inhibitor gene (C1NH) leading to a premature stop codon in patients with type I HAO. *Hum Mutat*. 2002
- Ponard et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *HAAL* 2020
- Germenis et al. Deep Intronic SERPING1 Gene Variants: Ending One Odyssey and Starting Another? *J Clin Imm* 2020

### Méthodes

Il s'agit d'une étude clinique et génétique de 12 patients tunisiens adressés au service des maladies congénitales et héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis pour un AOH. L'étude moléculaire a été réalisée par séquençage d'ADN à haut débit (panel de gènes : *SERPING1*, *ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF* et *PLG* chez quatre patients et par séquençage Sanger des exons 3 et 5 du gène *SERPING1* chez huit patients.

Une analyse de l'exome entier (WES) ainsi qu'une étude du nombre des copies (CNV) à partir des données du WES ont été réalisées chez deux patients parmi les quatre ayant bénéficié d'un séquençage à haut débit et chez qui l'étude du panel était normale

### Discussion

L'étude moléculaire a permis d'identifier quatre variants au niveau du gène *SERPING1* chez six patients.

Le variant d'épissage c.889+1G>T identifié chez trois patients de la famille F4 serait responsable d'un saut de l'exon 5 provoquant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré dont résulte une protéine tronquée d'une partie du domaine serpin [1]. Le variant c.816\_818delCAA provoquerait la délétion d'une asparagine à la position 272 dont résulte la perte d'un site de N-glycosylation intervenant dans l'interaction de la protéine avec la membrane cellulaire [2] (Figure 1).

Enfin, les variants c.120\_121del et c.169G>T identifiés respectivement chez les familles F1 et F2 seraient responsables de l'apparition d'un codon stop prématuré dont résulte une protéine tronquée d'une partie du domaine N terminal et de tout le domaine serpin [3]. Ces quatre variants seraient ainsi responsables d'une haploinsuffisance protéique expliquant le phénotype de nos six patients.

Parmi les 6/12 patients ne présentant pas de variant ponctuel, deux ont bénéficié d'une étude des CNVs à partir des données de WES à la recherche d'une délétion/insertion au niveau gène *SERPING1* rapportées dans 8,2% des cas [4]. Cette étude était normale. Ces phénotypes pourraient être expliqués par la présence d'un variant intronique profond [5] ou l'implication d'un nouveau gène dans cette pathologie.