

ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

Ce PNDS a été coordonné par le Dr Isabelle Boccon-Gibod, responsable du Centre de référence des Angioedèmes (CREAK) au CHU de Grenoble Alpes, site coordonnateur (Pr Bouillet), sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).



SOMMAIRE

ABREVIATIONS	7
SYNTHESE A L'INTENTION DES MEDECINS GENERALISTES	11
1. Introduction	16
1.1. Objectifs	16
1.2.1. Angioedèmes héréditaires avec déficit en C1-inhibiteur	16
1.2.2. Angioedèmes héréditaires à C1-inhibiteur normal	18
1.3. Physiopathologie	19
1.4. Méthodologie	20
1.4.1. Méthode	20
1.4.2. Population du PNDS	21
1.4.3. Données rapportées	21
2. Évaluation initiale	22
2.1. Objectifs principaux	22
2.2. Professionnels impliqués	22
2.3. Affirmer le diagnostic	23
2.3.1. Diagnostic positif	23
2.3.2. Diagnostic différentiel	33
3. Prise en charge thérapeutique	35
3.1. Objectifs principaux	35
3.2. Professionnels impliqués	37
3.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	38
3.4. Traitement	43
3.4.1. Androgènes atténués	45

3.4.2 Antifibrinolytiques	46
3.4.3 Concentrés de C1-INH	47
3.4.4 Inhibiteurs de la kallikréine	47
3.4.5 Concentrés de C1-INH	49
3.4.6 Inhibiteurs de la kallikréine	51
3.5. Indications des différents traitements	53
3.5.1. Traitements de la crise (Annexe 3)	53
3.5.2. Traitement de fond	60
3.5.3. Traitement de prophylaxie à court terme	63
3.6. Médicaments contre indiqués	66
3.7. Femmes et angioédèmes (Annexe 5)	66
3.7.1. Contraception	66
3.7.2. Grossesse, accouchement, allaitement	67
3.7.3. Assistance médicale à la procréation	68
3.7.4. Ménopause	68
3.7.5. Cancers gynécologiques et mammaires	68
4. Suivi d'un patient atteint d'Angioedème Héritaire	69
4.1. Objectifs	69
4.2. Professionnels impliqués	69
4.3. Rythme et contenu des consultations	69
4.3.1. Rythme des consultations	69
4.3.2. Contenu des consultations	70
INFORMATIONS UTILES	74

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Physiopathologie de l'AOH.....	19
FIGURE 2. Démarche diagnostique biologique en cas de suspicion d'AOH	25
FIGURE 3. Démarche diagnostique devant un angioedème.....	35
FIGURE 4. Cibles thérapeutiques dans l'angioedème héréditaire	44
FIGURE 5. Conduite à tenir en cas de crise sévère	58

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. Examens à réaliser pour le diagnostic d'un angioedème héréditaire.....	28
TABLEAU 2. Classification des angioedèmes bradykiniques.....	32
TABLEAU 3. Objectifs pédagogiques – programme Éducréak.....	41
TABLEAU 4. Objectifs pédagogiques de la mallette ETP Éducréak.....	42
TABLEAU 5. Posologie de l'icatibant pour l'enfant.....	48
TABLEAU 5 Bis. Modalités de prescription et d'obtention des traitements	53
TABLEAU 6. Modalités thérapeutiques selon les indications. . .	64
TABLEAU 7. Tableau des indications et posologies selon les spécialités en pédiatrie.....	65
TABLEAU 8. Examens à réaliser pour le suivi d'un angioedème héréditaire. . .	73
TABLEAU 9. Progestatifs autorisés pour la contraception et la prophylaxie au long cours chez les femmes atteintes d'AOH.....	89

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1. Listes des participants à l'élaboration du PNDS Angioedème Héritaire : diagnostic et prise en charge chez l'Adulte et chez l'Enfant	78
ANNEXE 2. Modèle de demande d'affection longue durée (ALD).....	82
ANNEXE 3. Conduite à tenir dans les situations urgentes – angioedème héréditaire connu.....	83
ANNEXE 4. Diagnostic différentiel d'un angioedème (liste non exhaustive)	84
ANNEXE 5. Diagnostic différentiel en situation d'urgence et hors de l'urgence.....	85
ANNEXE 6. Progestatifs et angioedèmes.....	88
ANNEXE 7. Protocole d'Accueil Individualisé.....	90
ANNEXE 8. Score d'activité de l'angioedème.....	91
ANNEXE 9. Échelle de qualité de vie de l'angioedème.....	92
ANNEXE 9 Bis. Score AECT.....	95
ANNEXE 10. Questions diverses.....	96
ANNEXE 11. Références.....	97

ABRÉVIATIONS

AAS-28	angioedema activity score
AE-QoL.....	angioedema quality of life
ALD	affection longue durée
AMM.....	autorisation de mise sur le marché
AMSAO.....	association des malades souffrant d'angioedème
AOA.....	angioedème acquis
AOH.....	angioedème héréditaire
AOH-C1-INH.....	angioedème héréditaire par déficit en C1-inhibiteur
APP.....	aminopeptidase P

ARS.....agence régionale de santé

ATU..... autorisation temporaire d'utilisation

BKbradykinine

C1-INH..... C1 inhibiteur

CREAK.....centre de référence et d'étude des angioedèmes à kinines

CRMR..... centre de référence maladie rare

DIU.....dispositif intra utérin

DPPIV.....dipeptidyl peptidase IV

ECA.....enzyme de conversion de l'angiotensine

ETPéducation thérapeutique du patient

F12.....Facteur XII

HAE-QoLhereditary angioedema quality of life

mTOR.....mechanistic target of rapamycin

IEC.....inhibiteur de l'enzyme de conversion

IVL.....	intra veineuse lente
KNG1.....	kininogène
MaRIH.....	maladies rares immuno-hématologiques
MLPA.....	multiplex ligation-dependent probe amplification
NABM.....	nomenclature des actes de biologie médicale
NEP.....	neprilysine
NFS.....	numération formule sanguine
RIHN.....	référentiel des actes innovants hors nomenclature
PLG.....	plasminogène
UTEP.....	unité transversale d'éducation thérapeutique du patient
VAS.....	voies aériennes supérieures

SYNTHÈSE À L'INTENTION DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Ce PNDS concerne l'Angioedème Héritaire

Définition de la maladie

L'angioedème est un œdème localisé d'installation brutale au niveau dermo-hypodermique ou en sous-muqueux. Il est toujours transitoire mais peut durer plusieurs jours, disparaissant sans séquelle.

La majorité des angioedèmes sont d'origine mastocytaire, spontanés, non allergiques et associés ou non à des plaques d'urticaire. Ils nécessitent uniquement un traitement antihistaminique. Dans de rares cas (< 1%), il s'agit d'angioedèmes bradykiniques justifiant alors d'une prise en charge dans un Centre de Référence Maladie Rare (CRM) du réseau du Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines (CREAK).

Autrefois appelé « œdème angioneurotique », « angioedème à kinines », « angioedème ou angio-œdème bradykinique, non histaminique », le terme d'AOH recouvre toutes les formes d'angioedème résultant d'un excès de bradykinine lié à une mutation génétique.

Ce PNDS ne concerne que les angioedèmes héréditaires (AOH).

Cause(s)

Ces angioedèmes résultent d'un excès de bradykinine lié à un déficit en inhibiteur de la C1-esterase (C1-INH) pondéral ou fonctionnel ou à une activation de la voie du facteur XII de la coagulation.

Prévalence

La prévalence actuellement admise des angioedèmes héréditaires par déficit en C1-inhibiteur (AOH- C1-INH) est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants. Le nombre de patients en France est estimé à 1500 cas environ.

Symptômes

La maladie peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant ou l'adolescent.

Il s'agit d'œdèmes sous-cutanés, de la couleur de la peau, ou sous-muqueux responsables d'une sensation de tiraillement et de tension douloureuse. Toutes les zones du tégument peuvent être atteintes : le visage (lèvres, paupières), les extrémités et les organes génitaux sont des localisations fréquentes. Parfois, ils peuvent s'accompagner ou être précédés d'une éruption cutanée asymptomatique réticulée non prurigineuse (*erythema marginatum* ou rash réticulé ressemblant à un érythème ajouré comme une broderie).

Lorsqu'il se localise au niveau de la muqueuse digestive, l'angioedème provoque des douleurs abdominales intenses souvent associées à un syndrome sub-occlusif (nausées, vomissements). Ces épisodes récurrents, sans fièvre ni syndrome inflammatoire biologique, régressent spontanément en 48 à 72 heures.

Lorsque l'œdème atteint les voies aériennes supérieures (région pharyngo-laryngée, langue), il peut mettre en jeu le pronostic vital par asphyxie, en l'absence de traitement approprié.

La topographie, l'intensité et la fréquence des crises sont très variables au cours de la vie d'un patient, d'un patient à l'autre et au sein d'une même famille.

Facteurs déclenchants / aggravants :

Les crises sont souvent spontanées mais peuvent être déclenchées par un traumatisme physique, incluant les gestes médicaux même minimes (exemple : soins dentaires type détartrage).

D'autres facteurs déclenchants sont possibles :

- Des émotions positives ou négatives,
- Des infections,
- Des médicaments :
 - Les **œstrogènes**.
 - Les inhibiteurs de la voie de dégradation de la bradykinine : les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**.
 - Les **thrombolytiques** surtout lorsqu'ils sont associés aux IEC.
 - Les inhibiteurs de mTOR, les gliptines, l'association sacubitril-valsartan ou le racécadotril **si associés aux IEC**

Le rôle des sartans (ARAI) est actuellement controversé Ils peuvent donc être utilisés s'il existe une indication majeure de blocage du système rénine-angiotensine, après information éclairée du patient, avec un suivi clinique rapproché.

Mortalité

Les crises des voies aériennes supérieures sont **fatales dans 25% des cas** en l'absence de traitement spécifique.

Programme thérapeutique – prise en charge

Les crises de la face, de la langue, des voies aériennes supérieures ainsi que les crises abdominales sont considérées sévères. Elles doivent être rapidement identifiées pour être traitées le plus précocement possible par icatibant ou concentré de C1-Inhibiteur. Les patients doivent disposer impérativement d'un traitement de crise à domicile et être formés à l'auto-administration selon le protocole mis en

place avec leur médecin référent. La formation à l'administration par les parents/les proches doit également être proposée.

Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement.

En cas de récurrence des crises et de retentissement sur la qualité de vie, un traitement de fond peut être instauré par le médecin référent afin de prévenir l'apparition des crises.

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant :

- Tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants (extraction dentaire, dévitalisation...)
- Toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale avec ou sans intubation
- Tout geste endoscopique

Du fait du caractère héréditaire autosomique dominant de la pathologie, il est indispensable de dépister tous les membres de la famille du cas index, même les apparentés asymptomatiques.

Cette maladie fait partie de la liste des affections de longue durée (ALD 7 : Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé : modèle de formulaire pré-complété en Annexe II).

Il n'y a aucune contre-indication aux vaccins vivants ou inactivés.

Traitement(s)

Les traitements de la crise sévère sont l'icatibant par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 2 ans ou quel que soit l'âge, et en cas de grossesse ou d'intolérance à l'icatibant : le concentré de C1-inhibiteur par voie intraveineuse. Le patient doit toujours avoir à domicile l'équivalent du traitement de 2 crises (c'est-à-dire 2 doses d'icatibant ou 2 doses de concentré de C1 INH)

Les traitements prophylactiques au long cours sont l'acide tranexamique, le berotralstat, le danatrol par voie orale, le lanadelumab par voie sous-cutanée et les concentrés de C1-inhibiteur par voie

intra-veineuse. De nouveaux traitements sont susceptibles d'être mis sur le marché ultérieurement.

Les traitements utilisables en prophylaxie court terme sont les concentrés de C1-inhibiteur par voie intra-veineuse. De plus, le patient doit avoir à disposition un traitement de crise avec lui.

Messages importants :

//! La prise en charge des AOH nécessite un suivi régulier par un médecin référent du CREAK. Les patients doivent avoir sur eux une carte de soins et d'urgence pour la maladie rare et disposer à domicile du traitement d'urgence du fait de la gravité potentielle de la maladie.

Pour les patients isolés, éloignés des centres hospitaliers, il est possible de s'identifier auprès du SAMU de son département pour une aide potentielle d'intervention à domicile.

//! Les traitements habituellement utilisés dans les angioedèmes mastocytaires/allergiques atteignant les voies aériennes supérieures (antihistaminiques et adrénaline) sont inefficaces dans l'AOH : et leur administration dans le cadre de l'AOH peut retarder la prise en charge spécifique, augmentant le risque de décès.

//! Le tableau clinique digestif d'AOH peut être parfois pris à tort pour une urgence chirurgicale voire conduire à une laparotomie qui sera « blanche ».

1. Introduction

1.1. Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins des patients atteints d'AOH.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

1. Quelle est l'épidémiologie des différents types d'angioedèmes héréditaires ?
2. Quelles sont les données actuelles connues sur leur physiopathologie ?
3. Comment établir le diagnostic positif d'AOH ?
4. Quels en sont les diagnostics différentiels ?
5. Quelle est sa prise en charge multidimensionnelle (éducation thérapeutique, traitements médicamenteux) ?
6. Quelles sont les modalités de suivi ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) et au pédiatre, en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection sur la liste des affections longue durée (ALD).

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole décrit la prise en charge de référence des patients atteints d'AOH. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Ce PNDS ne concerne pas les angioedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur ni les angioedèmes médicamenteux (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les sartans, les gliptines, les inhibiteurs de mTOR...)

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Angioedèmes héréditaires avec déficit en C1-inhibiteur

L'AOH avec déficit en C1-inhibiteur (AOH-C1-INH) est une maladie rare qui est due à la mutation d'un des deux allèles du gène *SERPING1* codant la protéine C1-Inhibiteur. Elle est transmise sur un mode autosomique dominant. Les mutations sont très nombreuses et les mutations *de novo* sont fréquentes, on estime qu'elles représentent environ 25 % des cas. Deux variants phénotypiques sont décrits : le type I est lié à un défaut de synthèse de C1-INH et représente 90 % des cas d'AOH-C1-INH. Le type II est quant à lui caractérisé par la synthèse d'une protéine C1-INH non fonctionnelle et représente 10 % des cas d'AOH-C1-INH.

L'incidence actuellement admise des AOH-C1-INH est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants par an. D'après l'étude Epi-AOH réalisée à Paris intramuros et extrapolée au territoire français, le nombre total de patients estimé est de 1500.

Les signes cliniques peuvent apparaître dès la naissance, bien que l'âge moyen des premiers symptômes se situe classiquement entre 11 et 13 ans avec des extrêmes allant de moins de 1 an à plus de 40 ans. La moitié des patients ont leur première crise avant l'âge de 10 ans.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic reste important, pouvant atteindre une dizaine d'années.

1.2.2. Angioedèmes héréditaires à C1-inhibiteur normal

Ce type d'AOH (ancien « type III »), correspond à des patients ayant des caractéristiques cliniques d'angioedème bradykinique, mais avec un dosage de C1-INH normal, d'où le nom actuel d'AOH à C1-INH normal. Depuis 2006, plusieurs variants responsables de la pathologie ont été mis en évidence. Les plus fréquents sont les variants pathogènes du gène du facteur XII (*F12*). Récemment, d'autres variants pathogènes ont été identifiés notamment sur le gène du plasminogène (*PLG*) et celui du kininogène (*KNG1*). Parfois, aucun variant causal n'est retrouvé malgré une histoire familiale évocatrice, n'excluant pas le diagnostic. Cependant, les AOH à C1-INH normal sont très rares et de nombreux patients initialement diagnostiqués AOH à C1-INH normal se sont avérés être finalement atteints d'angioedème mastocytaire non allergique répondants au traitement antihistaminique et/ou à l'omalizumab.

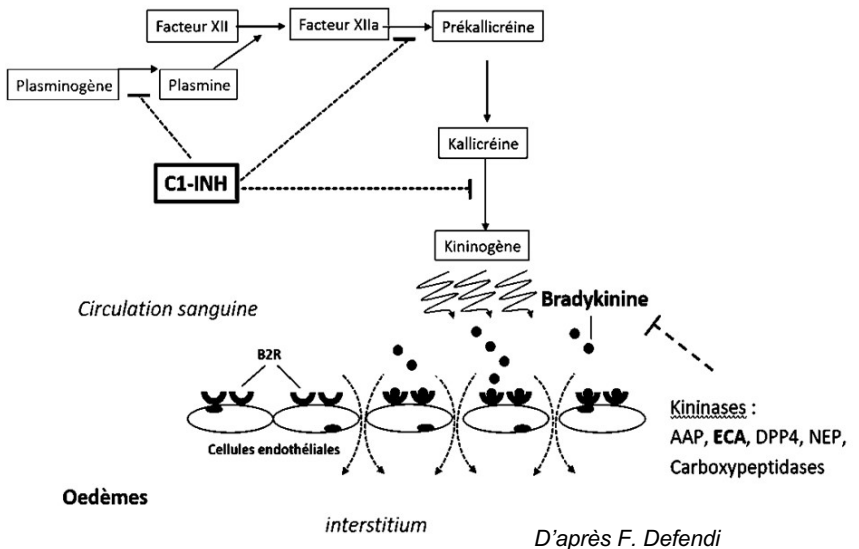
En France, on recense plus d'une centaine de familles, essentiellement d'origine nord-africaine, porteuses du variant pathogène du facteur XII. Du fait de l'oestrogéno-sensibilité de la maladie, les femmes sont les plus symptomatiques à partir la puberté et/ou durant les grossesses. Néanmoins, quelques cas sont décrits chez l'homme et chez le garçon pré pubère. La moyenne d'âge d'apparition de la première crise est de 21 ans.

1.3. Physiopathologie

L'AOH s'explique par une génération excessive de bradykinine (BK), peptide aux puissantes propriétés vasodilatatrices.

La bradykinine est produite par l'activation de la voie kallitréine-kinine, cascade protéolytique mettant en jeu plusieurs protéines et protéases (Figure 1) : l'activation du Facteur XII (*F12*) induit la conversion de la prékallitréine en kallitréine, qui à son tour clive le kininogène de haut poids moléculaire pour générer la bradykinine. La plasmine joue un rôle amplificateur, favorisant l'activation du *F12*. La bradykinine se fixe sur les récepteurs B2 exprimés de manière constitutive à la surface des cellules endothéliales, et les active. Ceci entraîne la libération de médiateurs tels que le monoxyde d'azote et les prostacyclines qui provoquent la relaxation des cellules musculaires lisses, une vasodilatation, et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces modifications causent l'extravasation de plasma dans l'espace extracellulaire, et par conséquent, la formation des œdèmes. Le C1-INH est le principal régulateur négatif de la voie de la production de bradykinine.

Figure 1. Physiopathologie de l'AOH



Une fois produite, la BK est principalement dégradée (à 75%) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ; d'autres enzymes interviennent dans son catabolisme : l'aminopeptidase P (APP), la Carboxypeptidase N, la dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) et la Neprilysine (NEP).

C1-INH est également un acteur majeur de la régulation de la voie classique du système du complément. Le déficit en C1-INH conduit à l'activation spontanée de la voie classique entraînant la consommation de C4 et C2. Cela explique la diminution du taux de C4 retrouvée chez plus de 80% des patients.

1.4. Méthodologie

1.4.1. Méthode

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est un référentiel de prise en charge des patients qui présentent un AOH déjà diagnostiqué ou dont le diagnostic est suspecté. Compte tenu d'une prévalence faible de l'AOH, le PNDS a été réalisé par des experts de cette pathologie rare.

Tous les centres de compétence et de référence du CREAK (voir maillage national sur le site MARIH (www.marih.fr) regroupant différentes spécialités médicales (allergologie, anesthésie-réanimation, biologie médicale, dermatologie, endocrinologie, génétique, gynécologie, médecine interne, pédiatrie, pharmacie, urgences) ont participé à la rédaction du PNDS (voir annexe I). Les centres de référence ont été accrédités en 2006 par le ministère français de la santé et renouvelés en 2011, 2016 puis 2023 dans le cadre des plans « maladies rares ». Leurs missions sont d'améliorer l'accès au diagnostic et la prise en charge des patients qui présentent un angioœdème héréditaire.

1.4.2. Population du PNDS

Les patients éligibles du PNDS sont les enfants et adultes qui ont un AOH confirmé ou suspecté, et les familles concernées par un dépistage pré-symptomatique. Ne sont pas concernés ici les angioedèmes bradykiniques acquis (incluant les angioedèmes médicamenteux) ni les angioedèmes mastocytaires.

1.4.3. Données rapportées

Les données rapportées dans le PNDS ont été rédigées par différents groupes de travail élaborés en tenant compte des spécialités médicales de chacun. Des séances collectives de travail ont été organisées en présentiel les 27 et 28 Novembre 2018, les 2 juillet, 22 et 26 novembre 2019, 21 février 2020 (à Grenoble et Lyon) et en distanciel (durant la période de crise sanitaire) les 12 juin 2020 et 20 novembre 2020. Les données rapportées comprennent ainsi : une introduction (objectifs, épidémiologie, physiopathologie et méthodologie), l'évaluation initiale des patients (comment affirmer le diagnostic, diagnostics différentiels), la prise en charge thérapeutique (éducation thérapeutique, traitements, indication des traitements), le suivi d'un patient AOH (rythme et contenu des consultations, examens complémentaires). Un groupe de relecture (patients-experts et représentants de l'association de patients, infirmières, médecins hospitaliers et libéraux) a permis de valider ce PNDS.

Pour sa réactualisation en 2022-2023, un groupe de travail a été de nouveau constitué et s'est réuni les 15 avril, 6 Mai, 15 décembre 2022, et les 13 Janvier, le 24 Février, 23 mars, 6 Mai, 23 Octobre et 8 Novembre 2023. Entre temps, les différentes spécialités (biologistes, généticiens, urgentistes, pédiatres, pharmaciens) ont également été concertés et ont travaillé par groupe préférentiellement en distanciel. Une réactualisation des schémas et des échanges de mails entre les différents experts pluridisciplinaires ont été effectués avant et après la relecture du document à savoir d'avril 2022 à février 2024.

Le groupe d'actualisation du PNDS (groupe d'écriture et de groupe de relecteurs) est cité à la fin du document (Annexe 1).

2. **Évaluation initiale**

2.1. **Objectifs principaux**

- Évoquer le diagnostic
- Écarter les diagnostics différentiels
- Confirmation du diagnostic au sein des sites référents CREAK
- Conduire l'enquête familiale

2.2. **Professionnels impliqués**

Allergologues, anesthésistes-réanimateurs, biologistes, dentistes, dermatologues, gastroentérologues, généralistes, gynécologues médicaux et gynéco-obstétriciens, internistes, oto-rhino-laryngologues, pédiatres, pharmaciens et urgentistes et tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients.

2.3. Affirmer le diagnostic

2.3.1. Diagnostic positif

Clinique

Il faut savoir évoquer un AOH devant des angioedèmes récidivants, isolés (sans lésions d'urticaire superficielle à type de papule ou de plaque), ne répondant pas à un traitement de fond antihistaminique à dose majorée : jusqu'à 4 fois la posologie AMM, pris en continu, pendant plusieurs semaines (+/- omalizumab additionnel), survenant dans un contexte familial (qui peut toutefois manquer chez ¼ des patients du fait de mutation de novo possible). L'œdème est de la couleur de la peau, localisé, transitoire, et disparaît en 2 à 5 jours sans séquelle, en l'absence de traitement. Il n'y a ni prurit ni fièvre. Les crises d'angioedème, imprévisibles, peuvent atteindre toutes les parties du corps, mais plus volontiers le visage et les voies aériennes supérieures (dont la langue), les extrémités, le tube digestif, les organes génitaux.

Les crises sont parfois précédées d'un rash réticulé non prurigineux très spécifique (dit rash serpiginé), ne devant pas être confondu à l'interrogatoire avec de l'urticaire et peuvent être suivies d'une asthénie importante.

Les atteintes des voies aériennes supérieures dont l'œdème laryngé et de la langue peuvent engager le pronostic vital par asphyxie en l'absence de traitement spécifique.

Les atteintes digestives peuvent entraîner des tableaux sub-occlusifs récurrents sans fièvre et sans syndrome inflammatoire biologique, de guérison spontanée en 48 à 72 heures. Ils s'accompagnent de douleurs importantes, parfois de malaises hypotensifs, de nausées, de vomissements, d'invagination intestinale aiguë chez l'enfant (notamment au-delà de 3 ans), et de débâcle diarrhéique à la fin de la crise. Une hémococoncentration est possible, se traduisant par une hyperleucocytose et une augmentation de l'hématocrite. Les imageries

abdominales sont anormales : une ascite est visible à l'échographie ou au scanner dans 90% des cas. Un œdème de la paroi digestive est visible au scanner (épaississement de la paroi des anses intestinales) dans 50% des cas.

La topographie, l'intensité et la fréquence des crises sont variables au cours de la vie d'un patient, d'un patient à l'autre et au sein d'une même famille.

Les crises sont souvent spontanées mais peuvent être déclenchées par un traumatisme physique, incluant les gestes médicaux même minimes. D'autres facteurs déclenchants sont possibles : des émotions positives ou négatives, des traumatismes physiques ou psychologiques, des infections, des médicaments majoritairement les œstrogènes, et parmi les inhibiteurs de la voie de dégradation de la bradykinine, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** (avec potentialisation lors de l'association aux inhibiteurs de mTOR, aux gliptines ou au racécadotril), les thrombolytiques. Les données concernant les sartans (ARAI) en tant que médicaments potentiellement responsables de crises sont actuellement sources de controverses. Ils ne doivent donc plus être systématiquement contre-indiqués après un diagnostic d'AOH si un bénéfice de blocage du système rénine-angiotensine est important après information éclairée du patient, et avec un suivi clinique rapproché.

Examens biologiques

En cas de suspicion d'AOH, les examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic doivent comporter **les dosages pondéral et fonctionnel de la protéine C1-INH**. La Figure 2 résume la démarche diagnostique biologique des AOH.

Figure 2. Démarche diagnostique biologique en cas de suspicion clinique d'AOH

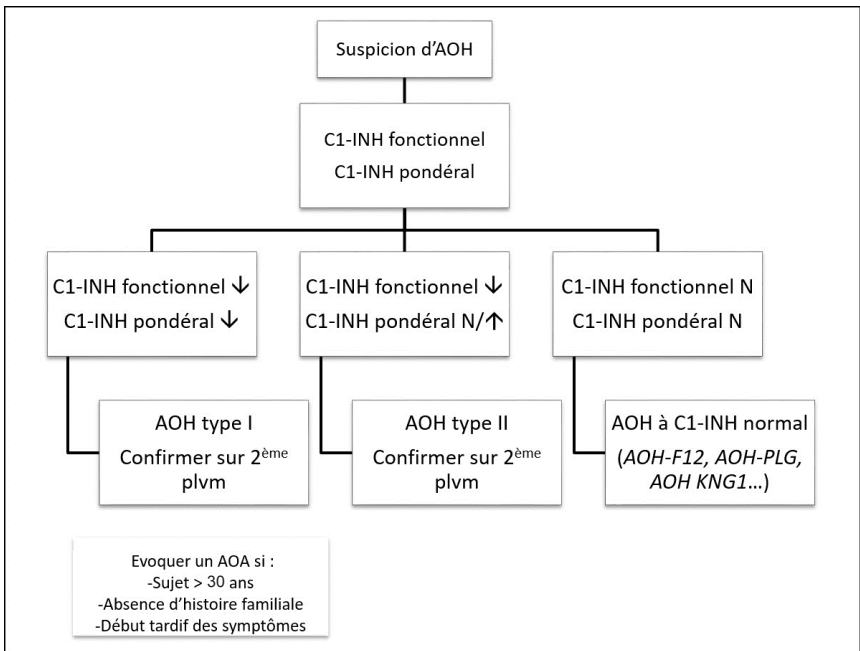


Figure 2 : N = normal ; plvm = prélèvement

*dans la majorité des cas le C1 Inhibiteur pondéral est même augmenté chez ces patients.

Considérations pratiques

Ces examens n'ont pas besoin d'être réalisés lors d'une crise. Ils doivent être réalisés à distance de certains traitements : 2 semaines après l'administration de concentré de C1-INH (Bérinert®, Cinryze®), un mois après l'arrêt du Danazol®. L'acide tranexamique et l'icatibant n'interfèrent pas avec le dosage de C1-inhibiteur.

Lors d'un traitement par œstrogènes et pendant la grossesse, les dosages de C1-INH peuvent être physiologiquement abaissés et doivent être recontrôlés à distance (> 3 mois).

La nature et la qualité de l'échantillon sont importantes pour obtenir des résultats fiables : il est recommandé de se renseigner au préalable auprès de chaque laboratoire pour connaître les conditions de prélèvement et de transport (cf Informations utiles p.74).

En cas de résultat anormal, il est indispensable de contrôler le dosage pondéral et fonctionnel de la protéine C1-INH et donc de réaliser un second prélèvement avant d'affirmer le diagnostic.

Dosage pondéral et fonctionnel de C1-Inhibiteur

La concentration en C1-INH est évaluée par des méthodes immunochimiques (néphélométrie, turbidimétrie). L'activité fonctionnelle du C1-INH est mesurée par méthode spectrophotométrique-enzymatique. Les valeurs de référence dépendent de la technique de dosage et varient d'un laboratoire à l'autre. **Un AOH avec déficit en C1-INH est évoqué lorsque l'activité fonctionnelle est inférieure à 50 % des valeurs de référence sur 2 dosages espacés d'un mois d'intervalle minimum, dont au moins un réalisé dans un laboratoire de référence (cf Information utiles p.74).**

Une concentration normale de C1-INH en pondéral ne permet pas d'écarter le diagnostic d'AOH : **le dosage fonctionnel est indispensable et doit être systématiquement demandé.**

Le dosage pondéral est un examen figurant à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et donc faisant l'objet d'une prise en charge ; en revanche, le dosage fonctionnel est un examen figurant au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) donc non remboursé en ville.

Il n'existe aucune corrélation entre le taux de C1-INH et le phénotype clinique.

Lorsque l'activité fonctionnelle du C1-INH est entre 50 et 60 % des valeurs de référence, le résultat doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement, en concertation avec le biologiste et doit être interprété en fonction de la clinique, à distance d'une grossesse et de tout traitement par œstrogène.

Examens biologiques chez les enfants

Comme la plupart des protéines du complément, le taux de C1-INH varie avec l'âge et atteint le taux adulte entre 6 et 36 mois. Chez un enfant avec une histoire familiale d'AOH, un diagnostic précoce doit être fait car les crises peuvent survenir dès les premiers mois de la vie. Deux méthodes peuvent être proposées : (1) dosage du C1-INH pondéral et fonctionnel dès le 6^{ème} mois de vie, à reconstrôler par un second dosage après l'âge de 1 an, même dans le cas d'un premier résultat normal ; (2) en cas de variant pathogène connu du parent atteint, un diagnostic génétique présymptomatique peut être proposé en lien avec une consultation de conseil génétique, sur prélèvement sanguin ou écouvillonnage buccal dès la naissance.

Le dosage du C1-INH dans le sang du cordon n'est pas interprétable. Il n'y a pas d'indication en France à un dépistage anténatal.

Dosage pondéral du C1q

Il est généralement normal en cas d'AOH ; il ne doit être dosé qu'en cas de suspicion d'angioedème par déficit acquis en C1-INH (AOA). Il en est de même pour la recherche d'anticorps anti C1-INH.

Tableau 1. Examens à réaliser pour le diagnostic d'un Angioedème Héréditaire

	Examens indispensables	Examens utiles en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles ou dangereux
Diagnostic pendant la crise	Aucun	Échographie abdominale (de préférence chez l'enfant) ou scanner abdominal en cas de doute sur une crise abdominale	Nasofibroskopie en cas de doute sur une crise des voies aériennes supérieures (risque d'aggravation) Dosage de C1-INH en crise Exploration du métabolisme de la bradykinine
Diagnostic hors crise	C1-INH pondéral et fonctionnel Recherche du variant pathogène (Génétique moléculaire)	Dosage du C4* Dosage du C1q** Recherche des anticorps anti- C1-INH**	Dosage du C3 et du CH50

* Dosage du C4 : cet examen n'est pas spécifique de l'AOH, une baisse du taux de C4 peut être observée en cas d'activation de la voie classique du complément (exemple : lupus érythémateux systémique, cryoglobuline, AOA, ...) ou dans les cas (rares) de déficit en C4. L'association d'un taux réduit de C4 avec une diminution de l'activité fonctionnelle de C1-INH a une spécificité de 98-100% et une valeur prédictive négative de 96% pour le diagnostic de l'AOH. Cependant le taux de C4 peut être normal dans environ 20% des cas d'AOH type I.

**A ne faire qu'en cas de suspicion d'angioedème acquis avec déficit en C1-INH

Génétique

L'AOH avec déficit en C1-INH est une maladie à transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. L'AOH est secondaire à des variants pathogènes sur le gène codant le C1-INH, appelé *SERPING1* (NM_000062.3, OMIM#606860). Le variant pathogène causal est hérité d'un parent ou apparaît *de novo* chez le patient, ce qui signifie que l'absence de contexte familial ne doit pas exclure un déficit héréditaire en C1-INH. L'étude moléculaire comprend le séquençage des 8 exons du gène, et la recherche de réarrangements par MLPA si le séquençage ne conclut pas à un variant pathogène. Dans environ 5 à 10 % des AOH avec déficit en C1-INH, il n'est pas retrouvé de variant pathogène sur le gène *SERPING1*.

La recherche d'un variant causal doit se faire chez tout patient index d'une nouvelle famille. Elle n'est réalisée que dans deux laboratoires en France (Grenoble, laboratoire de Biologie Médicale de Référence du CRMR, CHU Grenoble Alpes <https://biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens> et Paris (AP-HP) Laboratoire d'Immunologie Biologique <https://hupo.manuelprelevement.fr/>).

Dans l'AOH avec C1-INH normal, deux gènes causaux ont jusqu'à présent été identifiés de façon récurrente ; le gène codant le facteur XII (*F12*) et le gène codant le plasminogène (*PLG*). La caractérisation clinique de l'angioedème bradykinique (et la résistance aux antihistaminiques) est un préalable à la recherche moléculaire. La notion d'une atteinte familiale doit être systématiquement questionnée, mais son absence n'exclut pas la possibilité d'une pathologie héréditaire, car la pénétrance est incomplète, en particulier chez les hommes.

L'analyse du gène *F12* doit être faite chez tout patient suspect d'un AOH à C1-INH normal, en particulier lorsqu'un contexte oestrogénique est identifié comme élément déclencheur des crises, ou lorsque le patient est originaire du Maghreb. La proportion de patients porteurs d'un variant pathogène du gène *F12* est variable en fonction de l'expertise clinique préalable au test moléculaire : ainsi environ 7 % des cas sporadiques d'AOH à C1-INH normal et résistant aux antihistaminiques sont porteurs dans une étude de 2023 (Bork et al. JACI 2023), et ce pourcentage augmente à environ 12 % chez les femmes qui présentent un AOH oestrogénosensible (Bork et al. AJM 2013). Le variant c.983C>A (p.Thr328Lys) est le variant pathogène identifié très majoritairement chez les patients en raison d'un effet fondateur.

L'analyse du gène *PLG* doit être faite également de façon systématique chez les patients non porteurs d'un variant pathogène du gène *F12*. Là encore, un variant pathogène faux-sens avec un effet fondateur a été décrit : c.988A>G (p.Lys330Glu). Ce variant, plus rare, est identifié chez environ 4 % des patients AOH à C1-INH normal et résistant aux antihistaminiques (Bork et al. JACI 2023). Les patients atteints ont une histoire familiale d'AO, des œdèmes de langue et la prise d'IEC peut être un facteur déclenchant les symptômes.

Un troisième gène causal, *KNG1* (codant le kininogène), et un même variant c.1136T>A p.(Met379Lys), n'a été identifié que dans 2 familles jusqu'à présent. L'étude moléculaire du gène *KNG1* n'est effectuée qu'en deuxième intention dans les familles informatives (plusieurs sujets atteints).

L'absence de variant pathogène dans les gènes *F12*, *PLG* ou *KNG1* n'exclut cependant pas le diagnostic d'AOH à C1-INH normal. D'autres gènes sont susceptibles d'être identifiés dans les années à venir.

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation par un médecin référent et/ou un généticien clinicien. Il a pour objectifs :

- D'informer sur l'origine génétique et héréditaire de la pathologie, sur le mode de transmission autosomique dominant et sur la notion de pénétrance incomplète
- De réaliser un arbre généalogique pour informer du risque pour les apparentés. L'information de la parentèle est obligatoire (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013) en raison de la gravité potentielle des crises et de l'existence de traitements curatifs et préventifs. Le patient et son médecin doivent convenir ensemble des modalités d'information de la parentèle par le patient lui-même ou par le médecin. Le patient peut demander à son médecin de prendre en charge l'information de la parentèle [Titre III : Examen des caractéristiques génétiques, identification par empreintes génétiques et profession de conseiller en génétique \(Articles L1130-1 à L1133-10\) - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#) Le dépistage moléculaire doit concerner les sujets symptomatiques et les asymptomatiques, y compris les mineurs.

Tableau 2. Classification des angioedèmes bradykiniques

	C1-INH pondéral	C1-INH fonctionnel	C1q	Anticorps Anti-C1-INH	Variant causal
AOH type 1	Bas	Bas	Normal*	Absent	<i>SERPING1</i> non retrouvé : 5 à 10 %
AOH type 2	Normal	Bas	Normal*	Absent	<i>SERPING1</i>
AOH à C1-INH normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Facteur XII (F12) Plasminogène (PLG) Kininogène (KNG1) Non retrouvé
AO acquis médicamenteux	Normal	Normal	Normal	Absent	Absent*
AO par déficit acquis en C1- INH non médicamenteux	Bas	Bas	Bas	Présent dans environ 50% des cas	Absent

* ou bas exceptionnellement

2.3.2. Diagnostics différentiels

La problématique du diagnostic différentiel de l'angioedème bradykinique héréditaire s'articule autour de trois questions : s'agit-il d'un angioedème ? Si oui, est-il bradykinique ? Si oui, est-il héréditaire ou acquis ? En effet, 95% des angioedèmes observés sont mastocytaires spontanés (non allergiques) et correspondent à une urticaire profonde, 4% sont mastocytaires allergiques, et moins de 1% sont bradykiniques.

Diagnostics différentiels des angioedèmes

Les angioedèmes :

- ✓ Ne prennent pas le godet et ne sont pas inflammatoires
- ✓ Sont localisés et transitoires
- ✓ Disparaissent spontanément en maximum 5 jours sans séquelle
- ✓ Peuvent être sensibles, voire douloureux particulièrement dans les formes abdominales,
- ✓ Ne sont jamais fébriles sauf facteur infectieux déclenchant
- ✓ Ne s'accompagnent jamais de syndrome inflammatoire biologique

Si ces éléments ne sont pas tous réunis, il ne s'agit pas d'un angioedème et il faut évoquer un diagnostic différentiel (voir Annexe 4).

Diagnostics différentiels des angioedèmes bradykiniques

Une fois le diagnostic positif d'angioedème posé, il faut distinguer les causes bradykiniques des autres.

Le diagnostic différentiel le plus redouté mais néanmoins rare est **l'angioedème mastocytaire allergique ou anaphylactique**, qui se manifeste par un oedème sous muqueux souvent douloureux, non prurigineux, extensif, survenant dans les minutes qui suivent l'exposition à un allergène. Il est généralement associé à d'autres signes d'anaphylaxie (malaise, hypotension, urticaire superficielle, prurit palmo-plantaire, érythème diffus, bronchospasme, diarrhée). La chronologie permet d'identifier le facteur déclenchant et doit conduire à la réalisation de tests allergologiques pour confirmer l'allergie à la substance

incriminée (médicament, aliment, venin d'hyménoptère, etc.) et rechercher d'éventuelles allergies croisées.

La cause la plus fréquente, chez l'adulte comme chez l'enfant, est cependant l'**angioedème mastocytaire non allergique** (voir Annexe 4) au cours duquel il n'y a jamais de risque vital.

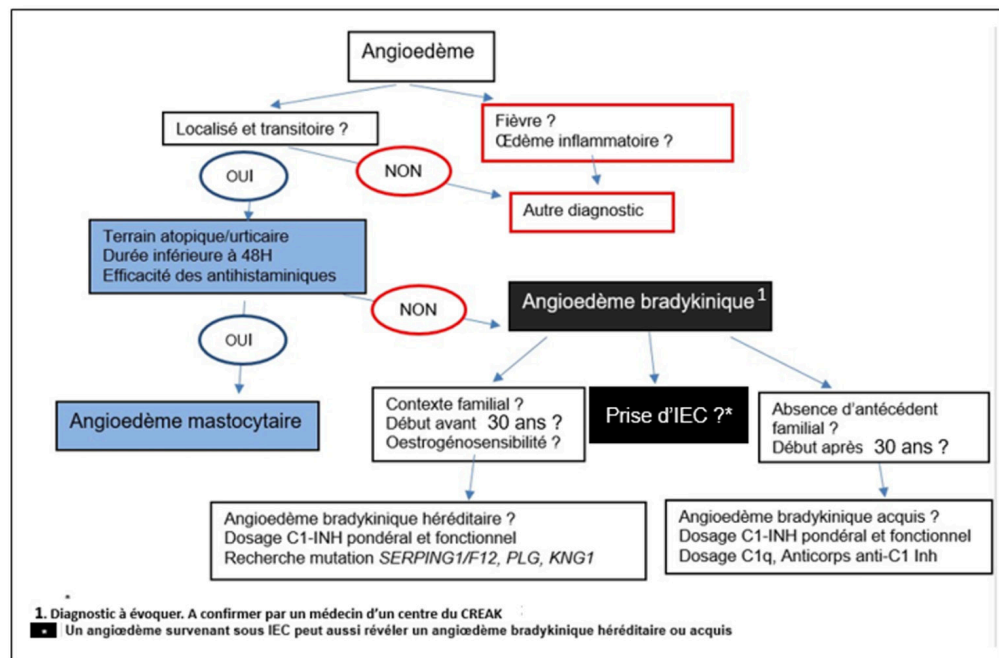
Diagnostic différentiel des angioedèmes bradykiniques héréditaires

Parmi les angioedèmes de mécanisme bradykinique, on distingue plusieurs entités : les angioedèmes héréditaires avec ou sans déficit en C1-INH et les angioedèmes acquis avec ou sans déficit en C1-INH, médicamenteux ou non (voir tableau 2).

Les **angioedèmes bradykiniques acquis médicamenteux** sont essentiellement secondaires à la prise d'IEC ; ils peuvent survenir dès la première semaine d'instauration du traitement et dans 50% des cas dans les 3 premiers mois et même des années après le début du traitement. Il ne s'agit pas d'un mécanisme immunoallergique. Le risque de survenue est augmenté en cas de traitement concomitant par gliptines, inhibiteurs de mTOR, racécadotril ou thrombolytiques. Dans ces situations d'angioedème médicamenteux le dosage de C1-INH (pondéral et fonctionnel) est recommandé : normal, il permet alors d'écarter un angioedème héréditaire avec déficit en C1-INH sous-jacent ou encore un angioedème par déficit acquis en C1-INH sous-jacent et méconnu, révélé par la prise du médicament. L'absence de récurrence à l'arrêt du traitement confirme le caractère médicamenteux acquis. A l'inverse, la récurrence doit évoquer soit une cause mastocytaire soit un AOH à C1-INH normal.

Les **angioedèmes par déficit acquis en C1-INH** se manifestent chez des sujets de plus de 40 ans, sans histoire familiale ; les manifestations cliniques ne permettent pas de les distinguer des angioedèmes héréditaires. La diminution du C1-INH fonctionnel est constante ; le C1q (une des sous fractions du C1) est abaissé dans 70 à 90% des cas. Des anticorps anti C1-INH sont présents dans 50% des cas. Ils peuvent être isolés ou associés à un syndrome lymphoprolifératif (lymphome de la zone marginale le plus souvent) ou à une gammapathie monoclonale.

Figure 3. Démarche diagnostique devant un angioedème



3. Prise en charge thérapeutique

3.1. Objectifs principaux

L'AOH est une maladie chronique dont les crises sont imprévisibles et dangereuses.

Le traitement a deux objectifs :

- Traiter les crises
- Prévenir leur survenue à court et long terme.

Le traitement de crise doit être administré le plus tôt possible pour une meilleure efficacité et la sécurité du patient (partie 3.5.1).

L'auto-administration ou l'administration par un proche doit être encouragée pour une meilleure autonomie du patient et un gain de temps dans l'injection du traitement.

Chez certains patients, un traitement de fond doit être mis en place pour limiter la survenue des crises et *in fine* améliorer la sécurité et la qualité de vie du patient (partie 3.5.2).

Des traitements prophylactiques à court terme sont préconisés et doivent être systématiquement administrés en cas d'exposition à des situations ou facteurs déclenchant de crise (interventions chirurgicales, soins dentaires...) selon les protocoles décrits dans ce PNDS (partie 3.5.3).

Le programme national d'éducation thérapeutique pour l'AOH « Educréak » doit permettre au patient et à son entourage d'acquérir des compétences pour une meilleure autonomie et gestion de sa maladie au quotidien.

Enfant, transition et adulte

Chez l'enfant et l'adolescent, les objectifs sont les mêmes avec la particularité de l'articulation avec le milieu scolaire et de l'accès aux soins d'urgence dans le temps scolaire. On insistera sur la prévention optimale des crises abdominales modérées récurrentes, sources de douleurs récidivantes avec retentissement psychologique à long terme, de phobie scolaire. Il est donc essentiel d'établir un projet d'accueil personnalisé (voir annexe 7).

Les programmes d'ETP et de transition doivent être associés d'emblée à la prise en charge du patient, afin de favoriser l'autonomisation à l'adolescence.

Retentissement

La survenue de crises, potentiellement graves à tout moment de la vie du patient, altère considérablement sa qualité de vie.

L'anxiété est forte chez ces patients du fait du risque d'asphyxie par œdème des voies aériennes supérieures. Les crises abdominales, souvent extrêmement douloureuses, sont aussi très mal vécues par les patients. Certains d'entre eux ont développé des conduites addictives aux morphiniques du fait de la fréquence élevée de leurs crises. Les crises périphériques (œdèmes des mains, des pieds) durent au moins 2 jours : elles peuvent créer un handicap sévère et récurrent chez les patients, dans l'incapacité d'assurer leurs tâches quotidiennes et/ou professionnelles.

L'absentéisme scolaire ou professionnel est souvent important avec des signes de dépression constatés chez 42 % des patients.

Un suivi psychologique est souvent utile.

3.2. Professionnels impliqués

Le traitement et la prise en charge des patients atteints d'AOH sont coordonnés par un médecin spécialisé du CREAK et font intervenir un grand nombre de professionnels de santé : allergologue, anesthésiste-réanimateur, assistante sociale, dentiste et stomatologue, dermatologue, endocrinologue, gynécologue médical ou gynécobistricien, infirmière, interniste, infirmière et médecin scolaires, médecin du travail, pédiatre, pharmacien, psychiatre, psychologue, urgentiste. Le médecin généraliste est impliqué dans la prise en charge globale du patient.

3.3. **Education thérapeutique et modification du mode de vie**

Conformément à la définition de l'OMS (1996), l'éducation thérapeutique (ETP) doit permettre au patient « d'acquérir et/ou de maintenir les compétences nécessaires » pour gérer au mieux sa vie avec la maladie chronique.

Compte-tenu de l'imprévisibilité et de la sévérité potentielle de la maladie d'AOH, les patients doivent acquérir des connaissances théoriques et gestuelles pour se prendre en charge de façon autonome et savoir faire face à l'urgence thérapeutique.

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est capitale : elle fait partie intégrante et de façon permanente de sa prise en charge.

Elle débute dès la première consultation avec le médecin référent du CREAK. Il s'agit d'une consultation longue et spécialisée, dont le but est avant tout de délivrer une information précise et claire adaptée aux besoins du patient et de son entourage.

Les objectifs prioritaires sont :

- Remise d'une carte de soins et d'urgence dûment remplie après confirmation du diagnostic
- Expliquer la maladie et ses symptômes au patient et à son entourage
- Savoir reconnaître les crises sévères
- Savoir identifier les facteurs déclenchants
- Savoir reconnaître les situations à risque et utiliser les mesures de prophylaxie ;
- Apprendre à gérer les crises : savoir utiliser les traitements spécifiques, traiter précocement les crises sévères et ne jamais rester seul après une auto-administration

- Proposer l'apprentissage de l'auto-administration et/ou administration à domicile (sous-cutanée ou intraveineuse) avec une ou plusieurs séances (au minimum 5 séances pour l'IVL) en présence de la personne susceptible de pratiquer l'injection (conjoint, parent...).
- Inciter au dépistage familial exhaustif
- Savoir s'adapter aux problématiques et questions du quotidien

Le patient doit bénéficier au minimum d'une consultation annuelle spécialisée pour avoir des connaissances suffisantes et actualisées sur sa maladie et sur les traitements.

En termes d'auto-soins et de compétence, pour être autonome et en sécurité, il doit savoir reconnaître les crises sévères et être capable d'utiliser en urgence les traitements spécifiques (apprentissage de l'auto-administration et/ou de l'administration à domicile par une tierce personne).

Le programme « ÉduCréak » est un programme d'ETP élaboré, par des professionnels émanant de différents sites du CREAK, formés en ETP, grâce à l'UTEP du CHU de Grenoble Alpes et sous la coordination d'une infirmière et d'un médecin, référents du CREAK sur le site de Grenoble : il a été conçu à partir des besoins des patients (auto-questionnaires distribués aux patients avec l'aide de l'AMSAO) et des professionnels de santé les prenant en charge. Ce programme est approuvé par les ARS Rhône-Alpes-Auvergne et Hauts de France depuis décembre 2012 et renouvelé après évaluation quadriennale jusqu'à ce jour. D'autres ARS (dont l'Île de France et PACA) ont approuvé ce programme depuis.

- Une « mallette collective » multi-sites a été réalisée, par les équipes d'ETP du CREAK (Nice, Angers, Lille, Paris, Strasbourg, Grenoble) afin de déployer ce programme sur l'ensemble du territoire national. Une réponse positive à l'appel d'offre ministériel au niveau de la filière MARIH a rendu possible ce déploiement depuis 2021.
- **La finalité du programme est de limiter l'impact de la maladie sur le patient** et son entourage sur le plan physique et psychosocial. Il est proposé à tous les patients porteurs d'AOH ainsi qu'à leurs proches désireux de s'impliquer. Il s'agit d'une démarche volontaire. Le diagnostic doit être confirmé par un médecin référent, et un consentement signé par le patient souhaitant participer au programme. Une description plus complète du programme est disponible sur le site du Créak : www.creak-france.org
- Aujourd'hui, le programme EduCréak peut être également proposé en distanciel sur différents sites du CREAK pour les patients atteints d'AOH et leurs proches, pour des séances individuelles et collectives, avec des outils numériques adaptés (cf. site du Créak : www.creak-france.org)

Tableau 3. Objectifs pédagogiques du programme EDUCREAK

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
Comment gérer la crise ?	▪ Être capable d'avoir des attitudes appropriées au moment de la crise ▪ Être capable d'identifier les facteurs déclenchants d'une crise ▪ Être capable de reconnaître une crise grave et une crise modérée
Comment expliquer l'angioedème aux professionnels de santé et à son entourage ?	▪ Être capable de comprendre « ce qui se passe dans le corps » afin de pouvoir l'expliquer ▪ Être capable de communiquer avec les professionnels de santé en des termes explicites
Les loisirs et l'angioedème	▪ Être capable de maintenir une activité sportive et/ou une vie sociale malgré la pathologie
Le travail et l'angioedème	▪ Être capable de concilier angioedème et vie professionnelle ▪ Être capable d'avoir une attitude appropriée face à une crise sur le lieu de travail
Le traitement en pratique	▪ Maintenir une bonne autonomie du patient pour les traitements de crise ou prophylactique ▪ Rechercher la participation active du patient et/ou de l'entourage ▪ Acquérir les gestes techniques d'injections
Le couple, la famille et l'angioedème	▪ Pouvoir gérer sa vie familiale malgré la pathologie ▪ Identifier les ressources
L'AOH et le diagnostic	▪ Aider le patient à mieux vivre l'annonce d'un diagnostic de maladie rare et chronique
L'angioedème : quelles émotions !	▪ Partager ses émotions et leur impact sur la maladie ▪ Identifier les ressources

Tableau 4. Objectifs pédagogiques de la mallette ETP EDUCREAK

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
Comment expliquer l'angioedème aux professionnels de santé et à son entourage ?	- Comprendre ce qu'il se passe dans le corps pour pouvoir en parler - Construire ensemble une définition de l'AOH - Comment en parler à son entourage et aux professionnels de santé
Comment gérer la crise ?	- Savoir identifier les facteurs déclenchants d'une crise - Savoir différencier les crises graves des crises modérées - Savoir gérer la survenue d'une crise dans certaines situations particulières de la vie quotidienne
Les loisirs et le travail	- Aider à concilier angioedème et vie professionnelle - Être capable d'avoir une attitude appropriée face à une crise sur le lieu de travail - Maintenir une activité sportive et/ou une vie sociale malgré la pathologie

3.4. Traitement

Les différentes thérapeutiques utilisées actuellement dans l'AOH visent à restaurer le contrôle de la production de bradykinine (BK), amplifier sa dégradation ou encore bloquer les effets de BK sur ses récepteurs (Figure 4).

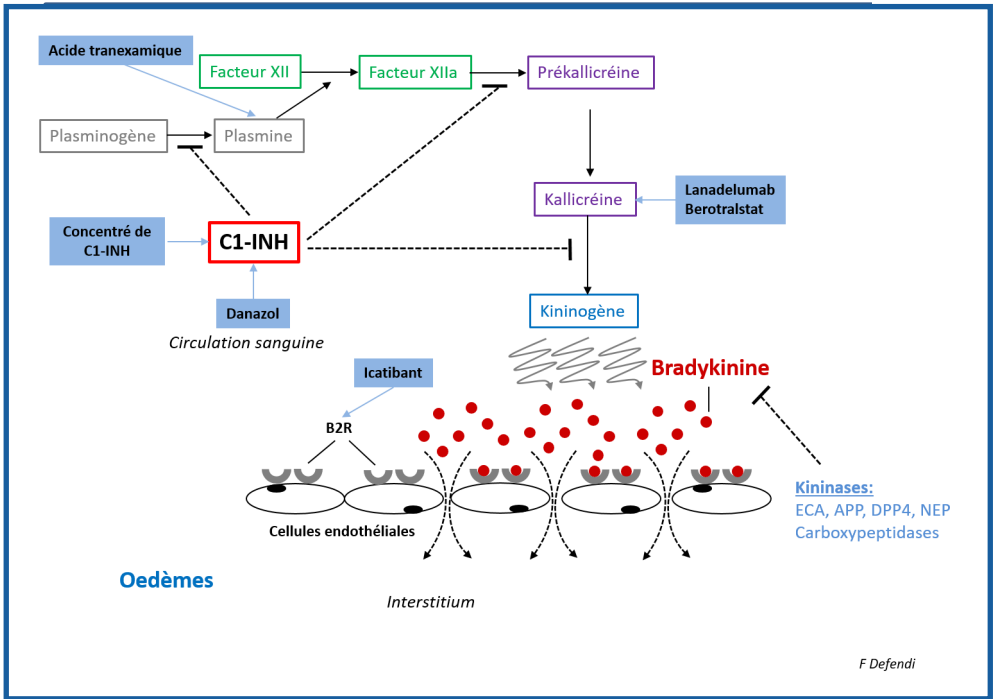
L'arsenal thérapeutique évolue rapidement et est susceptible de s'enrichir dans les années à venir.

Actuellement, nous disposons des thérapeutiques suivantes :

- **Les concentrés de C1-INH** d'origine plasmatique humaine (Bérinert[®], Cinryze[®]) permettent d'augmenter le taux circulant de C1-INH et rétablir la régulation de la génération de BK. Le concentré de C1-INH d'origine recombinante (Ruconest) n'est plus disponible en France depuis mai 2022.
- **Les androgènes atténués** tels que le danazol (Danatrol[®]) augmentent la synthèse hépatique de C1-INH et accélèrent la dégradation de la BK par augmentation du taux d'aminopeptidase P (APP).
- **Les antifibrinolytiques** tels que l'acide tranexamique (Exacyl[®], Spotof[®]) inhibent l'activation de la plasmine, limitant ainsi la boucle amplificatrice d'activation du FXIIa et la consommation de C1-INH par la plasmine.
- **L'icatibant** (Firazyr[®] ou génériques) est un antagoniste des récepteurs B2 de la BK.
- **Le lanadelumab** (Takhzyro[®]) et **le bérotralstat** (Orladeyo[®]) inhibent l'activité de la kallikréine.

Le traitement a deux objectifs : traiter les crises et prévenir leur survenue à court et long terme.

Figure 4. Cibles thérapeutiques dans l'Angioœdème Héréditaire



3.4.1. Androgènes atténués

Le danazol (Danatrol®), dérivé synthétique de l'isoxazole de l'éthistérone, est une substance antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés oestrogénique et progestatives. Il entraîne une augmentation de la concentration de C1-INH.

Son efficacité dans la prophylaxie au long terme de l'AOH avec déficit en C1-INH est reconnue depuis 1979 (AMM). Il contribue à réduire de façon notable la fréquence et la gravité des crises.

Son intérêt réside dans son administration par voie orale, sa facilité d'accessibilité et son faible coût.

Néanmoins, la balance bénéfice risque doit être considérée en regard des interactions médicamenteuses (notamment des statines) et des effets indésirables dose-dépendants liés à ses actions androgéniques et anabolisantes fréquemment rencontrés au cours de son utilisation : prise de poids, hypertension artérielle, dyslipidémie, acné, signes de virilisation, hyperpilosité, raucité de la voix, irrégularité des cycles menstruels, diminution de la libido. Il existe un risque de développement d'adénome hépatique sous traitement et de thrombose veineuse.

La recherche de la dose minimale efficace est essentielle pour limiter la survenue des effets indésirables. L'ajustement de la posologie ne sera fait que sur la réponse clinique et non sur les dosages biologiques, compte tenu d'une réponse variable sujet-dépendant. Il est recommandé de débuter à 200 mg/jour les 15 premiers jours puis diminuer la posologie à la recherche de la dose minimale efficace, idéalement à 200 mg 1 à 2 fois/semaine voire 1 jour sur 2. Les recommandations récentes préconisent de ne pas dépasser 200 mg par jour sur une longue période.

Il peut être utilisé pour des périodes prophylactiques de durée limitée (voyages dans un pays avec accès limité aux traitements de la crise, période avec exposition aux situations à risque accru de crise).

Avant toute introduction de danazol en prophylaxie au long terme puis tous les 6 mois, il est recommandé d'effectuer un bilan sanguin

comprenant une glycémie à jeûn, une numération formule sanguine (NFS), un bilan hépatique complet, un bilan lipidique. Une échographie hépatique annuelle est recommandée et les facteurs de risque cardiovasculaire seront contrôlés à chaque consultation.

Le danazol est **contre-indiqué** chez la femme enceinte et doit être interrompu dès la confirmation de la grossesse ; il n'est pas contraceptif. Il est également **contre-indiqué** en cas de risque carcinologique (cancer du sein, ovaire et prostate) ou de risque cardiovasculaire majeur et d'antécédents de thrombose.

L'utilisation du danazol prophylactique en pédiatrie chez l'enfant et chez l'adolescent est déconseillée.

3.4.2 Antifibrinolytiques

L'acide tranexamique : Exacyl® ou Spotof® est un antifibrinolytique qui inhibe la production de plasmine

Il est utilisé à la posologie de 25 mg/kg/j à 75 mg/kg/j en 2 ou 3 prises chez l'enfant et l'adulte, avec une dose moyenne quotidienne de 2 à 3 g chez l'adulte. Dans les AOH par déficit en C1-INH, il est communément considéré comme beaucoup moins efficace que le danazol. Il semble plus efficace dans les AOH à C1-INH normal associés aux variants pathogènes *F12* et *PLG*.

Ses avantages sont son faible coût et sa bonne tolérance.

Les **contre-indications** sont principalement les antécédents de thrombose, les situations thrombogènes (pendant les 6 premières semaines du post-partum, etc.) et les antécédents de convulsions.

Une surveillance annuelle des fonctions hépatique et rénale est recommandée ainsi qu'un examen ophtalmique régulier.

Il peut être utilisé en per os (1 g/10 ml ampoule buvables ou comprimés 500 mg) ou en forme injectable IV (ampoules 0,5 g/5 ml).

3.4.3. Progestatifs

Du fait du risque de méningiome (alerte ANSM), les macroprogestatifs ne peuvent être prescrits comme traitement de fond dans l'AOH. Cependant, s'ils sont prescrits pour une autre indication que l'AOH, ils peuvent apporter un bénéfice aux femmes atteintes d'AOH en période d'activité génitale, y compris les adolescentes, en prévenant la survenue des crises d'angioedème du fait de l'oestrogénosensibilité de la pathologie. Une surveillance par IRM est indiquée, en suivant les recommandations. Les contraceptions microprogestatives quelle que soit la voie d'administration peuvent être utilisés. La drospirénone seule, ayant l'action anti-androgénique la plus marquée, est probablement à utiliser en dernière intention.

3.4.4. Antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine

L'icatibant (**FIRAZYR® et génériques**) est un décapeptide synthétique, antagoniste compétitif sélectif du récepteur B2 de la bradykinine.

Il a l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la crise depuis 2009 chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans depuis septembre 2018. Il n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante.

La posologie recommandée est de 30 mg chez l'adulte, dose non adaptée au poids. Chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) la posologie recommandée est déterminée en fonction du poids corporel (tableau 5).

Tableau 5. Posologie de l'icatibant pour l'enfant

Poids	Dose (volume à injecter)
12-25 kg	10 mg (1 ml)
26-40 kg	15 mg (1.5 ml)
41-50 kg	20 mg (2 ml)
> 50 kg	30 mg (3 ml)

Aucune posologie ne peut être recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car la sécurité et l'efficacité dans ce groupe de la population pédiatrique n'ont pas été établies.

L'icatibant est administré par voie sous-cutanée et auto-administrable (seringue pré-remplie) lui conférant un avantage en termes de délai d'administration. Chez l'enfant, des dispositifs d'ajustement de la dose à administrer, adaptée au poids de l'enfant, sont disponibles.

Plus l'icatibant est injecté précocement, plus il est efficace.

Les effets indésirables rapportés sont des réactions locales au point d'injection : une induration douloureuse et un érythème peuvent persister de 30 minutes à 4 heures respectivement après l'injection mais sont spontanément résolutifs. Une administration sous cutanée lente en au moins 5 minutes limite les sensations de brûlure au point d'injection.

La demi-vie plasmatique d'élimination de l'icatibant est de 1 à 2 heures. Une seule injection suffit généralement à traiter la crise mais l'injection d'icatibant peut être renouvelée 6h après si besoin (maximum 90 mg en 24h et maximum 8 doses de 30 mg par mois).

L'administration d'icatibant **doit être évitée** :

- Chez les patients présentant une coronaropathie aiguë.
- Lors d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou dans les semaines suivantes. Il est déconseillé de l'utiliser au décours d'une thrombolyse (concentré de C1-INH recommandé).

3.4.5. Concentrés de C1-INH

Concentré de C1-INH : Béринert[®], médicament dérivé du sang humain pasteurisé nanofiltré

Il possède l'AMM chez l'adulte et l'enfant à tout âge pour le traitement de la crise et la prophylaxie à court terme avant une intervention dentaire, chirurgicale et médicale.

Sa demi-vie moyenne est de 36 heures et il est utilisable en toute innocuité chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant.

Comme montré dans une étude prospective, randomisée en double aveugle, la posologie en cas de crise est de 20 UI/kg IV ce qui permet une diminution de la durée de la crise avec un début d'amélioration attendu à 30 min. Tout flacon (500 UI ou 1500 UI) entamé doit être administré en totalité.

Son utilisation en prophylaxie à court terme à 20 UI/kg dans les 6 h précédant le geste permet une diminution du risque de survenue d'une crise.

Bien que n'ayant pas l'AMM dans la prophylaxie au long terme, le Béринert[®] est également utilisé dans cette indication de façon sûre et efficace sur avis d'experts du CREAK.

Concentré de C1-inhibiteur : Cinryze[®] médicament dérivé du sang humain nanofiltré

Il possède l'AMM chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adulte dans le traitement de la crise et la prophylaxie à court terme avant une intervention ainsi que l'AMM chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adulte dans la prévention au long cours des crises.

Sa demi-vie moyenne est de 56h.

Son efficacité et son innocuité sont démontrées chez les patients de plus de 6 ans en cas de crise (diminution de la durée de la crise) et dans la prophylaxie au long terme (diminution de 50 % du nombre d'attaques).

La posologie en cas de crise est de 1000 UI IV sur 10 min avec un début d'amélioration attendu à 45 min, selon l'AMM. Cette posologie nécessitant une deuxième administration 1h plus tard dans un tiers des cas en cas d'inefficacité suggère une probable meilleure efficacité d'une posologie supérieure. **C'est pourquoi la posologie recommandée selon les avis d'experts du CREAK est de 20 UI/kg.**

En cas de prophylaxie au long terme, il est administré à la posologie de 20 UI/kg deux fois par semaine pour les mêmes raisons avec une adaptation de posologie à faire au cas par cas pour un bon contrôle des crises. En France, il est uniquement disponible pour la voie IV (et non sous-cutanée) pouvant être à l'origine de complications à long terme (problème de capital veineux déficient, nécessité d'un dispositif veineux implantable, risque de thrombose et d'infection ...).

En prophylaxie à court terme à la posologie de 20 UI/kg dans les 6 heures précédant une intervention (dentaire, chirurgicale ou obstétricale), il semble efficace.

Ce traitement est utilisable chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant.

CONESTAT ALFA : Ruconest®

Recombinant de C1 Inhibiteur.

Ce traitement n'est plus disponible depuis le 09/05/2022, date d'arrêt de sa commercialisation en France

3.4.6. Inhibiteurs de la kallikréine

Lanadelumab : Takhzyro®

Le lanadelumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 entièrement humanisé. Il inhibe l'activité protéolytique de la kallikréine plasmatique active.

Il a l'AMM depuis 2018 dans le traitement prophylactique des AOH de type I, II et à C1-INH normal : il est indiqué dans la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 2 ans et plus (RCP). L'administration chez la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour.

La dose d'initiation recommandée au-delà de l'âge de 12 ans, ou pour un poids > 40 kgs, est de 300 mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée. Au-delà de 3 à 6 mois et en l'absence de crises, un espacement des injections pourra être envisagé à raison d'une injection toutes les 3 à 4 semaines. Entre 2 et 12 ans et jusqu'à 20 kgs de poids corporel, la dose d'initiation du traitement est de 150 mg toutes les 4 semaines. La fréquence des injections peut être réduite à toutes les 3 semaines en cas d'efficacité insuffisante. Entre 20 et 40 kgs, la dose initiale est de 150 mg toutes les 2 semaines. Au-delà de 3 à 6 mois et en l'absence de crises, un espacement des injections pourra être envisagé à raison d'une injection toutes les 3 à 4 semaines.

Les effets indésirables rapportés sont des céphalées et des réactions au site d'injection incluant douleur, érythème, et ecchymose au site d'injection et à des réactions d'hypersensibilité (prurit d'intensité légère et modérée, inconfort et fourmillements de la langue).

Berotalstat (Orladeyo ®) :

Le **berotalstat qui a l'AMM depuis avril 2021** est un inhibiteur de la kallikréine orale.

Le berotalstat est indiqué pour la prévention de routine des crises récurrentes d'AOH chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

La dose recommandée est de 150 mg sous forme de gélules à prendre une fois par jour pendant ou à la fin d'un repas. L'administration chez l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour.

Les effets indésirables rapportés sont essentiellement des troubles digestifs, souvent transitoires.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatique modérée à sévère

Médicaments	Modalités de prescription	Modalités d'obtention
Icatibant et génériques (Firazyr®)	Médicament soumis à prescription hospitalière	Disponible en rétrocession (i.e. obtenu auprès de la pharmacie d'un hôpital)
Concentrés de C1-inhibiteur humain nanofiltré Médicaments dérivé du sang (Cinryze®) (Béринert®)	Médicament soumis à prescription hospitalière	Disponible en rétrocession (i.e. obtenu auprès de la pharmacie d'un hôpital)
Lanadelumab (Takhzyro®) Inhibiteurs de la kallikréine	Médicament soumis à prescription hospitalière	Disponible en pharmacie de ville
Berotralstat (Orladeyo®) Inhibiteurs de la kallikréine	Médicament soumis à prescription hospitalière	Disponible en pharmacie de ville
Acide tranexamique (Exacyl et générique)	Liste I	Disponible en pharmacie de ville
Danazol (Danatrol®)	Liste I	Disponible en pharmacie de ville

Tableau 5 bis : modalités de prescription et d'obtention des traitements

3.5. Indications des différents traitements

3.5.1. Traitements de la crise (Annexe 3)

- Les traitements seront différents selon la gravité de la crise et du retentissement fonctionnel.
- Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement spécifique.
- **Ni les corticoïdes, ni l'adrénaline, ni les antihistaminiques ne sont efficaces pour le traitement de ces crises.**

- **L'acide tranexamique n'est pas un traitement de crise de première intention** du fait de sa très faible efficacité : il expose le patient à un risque d'aggravation et à des effets secondaires possibles. Il ne sera discuté qu'en cas d'indisponibilité des traitements de première intention et pour attendre leur administration, *qui doit être la plus rapide possible*. **Il ne doit jamais retarder l'initiation d'un traitement spécifique de type icatibant ou C1-INH s'ils sont indiqués.**
- Tout patient atteint d'AOH doit avoir à disposition l'équivalent du traitement de 2 crises (icatibant ou C1-INH) et être éduqué à l'auto-administration afin de pouvoir réaliser l'administration le plus tôt possible où qu'il soit. Plus le traitement est administré précocement, plus il est efficace.
- Le danazol n'est pas un traitement de crise car il n'est efficace qu'après 5 à 10 jours.

Traitement de la crise sévère

Définition : Les crises sévères sont de 2 types :

- Crises engageant le pronostic vital : atteinte de la face, de la langue et des voies aériennes supérieures
- Crises induisant une gêne fonctionnelle majeure : crises abdominales, atteinte périphérique entraînant une incapacité fonctionnelle, une douleur ou un absentéisme scolaire ou professionnel.

Le patient ne doit pas rester seul surtout en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures.

L'acide tranexamique n'est jamais un traitement de la crise sévère car du fait de sa très faible efficacité, il expose le patient à voir la crise continuer à s'aggraver avec un risque vital. ***Il ne doit jamais retarder l'administration des traitements de type icatibant ou C1 INH.***

En première intention : **icatibant (Firazyr®)** 1 injection en sous-cutané de 30 mg chez l'adulte, excepté femme enceinte ou allaitante ; posologie adaptée chez l'enfant avec kit d'administration (voir tableau 5).

L'auto-administration ou l'administration par un membre de l'entourage est possible.

L'efficacité du traitement doit être jugée durant l'heure qui suit l'administration **sur l'arrêt de la progression** de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales. En cas d'atteinte laryngée, l'efficacité doit être jugée dès 20 à 30 minutes après le traitement de la crise.

En cas de persistance de la crise abdominale malgré le traitement de première intention, il faut évoquer un diagnostic différentiel (par exemple appendicite, diverticulite, pancréatite, colique hépatique, ...) ou une crise abdominale sévère.

Une 2^{ème} injection est possible en cas d'efficacité initiale suivie d'une ré-aggravation (effet rebond) en respectant un délai de 6 heures, maximum 3 injections/24h et 8 injections par mois maximum.

Le patient doit être gardé en observation au moins 24h.

Exceptions :

Pour les femmes enceintes et les enfants âgés de moins de 2 ans, un concentré de C1-INH à 20 UI/Kg en IVL est recommandé

En cas d'indisponibilité de l'icatibant, un concentré de C1-INH à 20 UI/Kg en IVL est recommandé.

En cas d'inefficacité :

Il est recommandé d'injecter un concentré de C1-inhibiteur plutôt que d'administrer à nouveau l'icatibant. **Aucun délai n'est requis entre l'administration d'icatibant et de C1-INH.** En cas d'atteinte laryngée, la 2^{ème} ligne de traitement doit être envisagée dès 30 minutes.

- **Concentré de C1-inhibiteur** (Bérinert®, Cinryze®) : 20 UI/Kg en IVL
- L'administration en IV lente dure 10-15 minutes pour l'administration de la dose totale sans attendre entre 2 flacons ; tout flacon entamé doit être administré en totalité (par exemple, pour un.e patiente de 60 kgs, la posologie est de 1200 UI mais on administrera entièrement les 3 flacons de 500 UI soit une posologie finale de 1500 UI).

Modalités pratiques de prise en charge :

Le patient ne doit pas rester seul jusqu'au début d'amélioration des symptômes.

Dans quel cas contacter le 15 ?

- Toute atteinte des voies aériennes supérieures et de la langue avec dysphonie, dysphagie et/ ou dyspnée à domicile nécessite une injection immédiate du traitement de crise en cas d'absence d'amélioration un appel au 15 (ou contact avec le 114 : numéro national d'urgence en cas d'impossibilité de parler)
- Toute crise sévère d'un patient ne disposant ni d'icatibant ni de C1-INH à domicile

Dans quel cas se rendre aux urgences ?

Toute crise sévère (dont abdominale) ne cédant pas après traitement.

En milieu hospitalier, un retour à domicile est possible dans les 2 heures suivant l'amélioration des symptômes en s'assurant que le patient reparte avec son traitement de crise et soit informé du risque de récurrence/rebond.

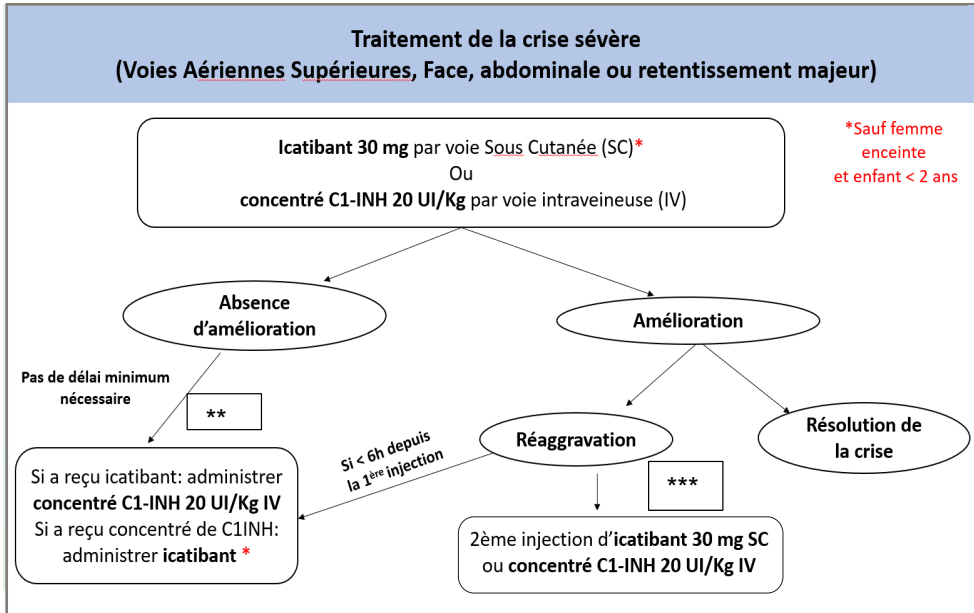
En cas d'atteinte des voies aériennes supérieures (VAS) :

Il ne faut pas réaliser d'examen endoscopique ou invasif ORL (risque d'aggravation de la crise) ni mettre le patient en décubitus dorsal complet.

En cas de signes de détresse respiratoire, le contrôle des voies aériennes doit être assuré par un médecin sénior (dans l'idéal anesthésiste et chirurgien), l'intubation est encore envisageable à la phase précoce avec préparation concomitante du matériel de cricothyroïdectomie. L'absence de désaturation peut être faussement rassurante.

En cas de détresse respiratoire de phase 3 (perte de connaissance, arrêt cardio respiratoire) : une cricothyroïdectomie ou une trachéotomie doivent être envisagées d'emblée et réalisée par un médecin sénior de réanimation ou un chirurgien ORL. **La tentative d'intubation orotrachéale ou nasotrachéale est inutile dans ce contexte au vu de l'œdème majeur de la filière laryngée.**

Figure 5. Conduite à tenir en cas de crise sévère



**** En l'absence d'amélioration après concentré C1-INH pas de délai minimum nécessaire pour nouvelle administration de concentré de C1-INH**

***** Si >6h après la 1ère injection d'icatibant**

L'efficacité du traitement doit être jugée durant l'heure qui suit l'administration sur l'arrêt de la progression de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales. En cas d'atteinte laryngée, l'efficacité doit être jugée dès 20 à 30 minutes après le traitement de la crise.

Traitement de la crise non sévère

La crise non sévère ne requiert pas systématiquement un traitement mais doit être surveillée car elle peut évoluer vers une crise sévère.

Bien que débattu, *son efficacité n'ayant pas été validée dans cette indication*, l'acide tranexamique peut toutefois être utilisé en l'absence d'antécédents ou de facteurs de risque de thrombose, en alternative à l'abstention thérapeutique, en cas de crise non sévère uniquement, et chez les patients qui rapportent déjà son efficacité.

Chez l'adulte (y compris la femme enceinte) la posologie est de 1 à 2 g toutes les 6 heures pendant 24 à 48h.

Il peut également être utilisé chez l'enfant à la posologie de 10 mg/kg 4 à 6 fois par jour.

En aucun cas, ce traitement ne doit retarder l'utilisation d'icatibant et/ou de concentré de C1-INH si la crise s'aggrave ou est considérée comme invalidante par le patient.

3.5.2. Traitements de fond

L'objectif du traitement de fond est de prévenir la survenue des crises et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Un traitement de fond doit être proposé à tout patient présentant :

- **Au moins une crise par mois**
- **Ou 5 crises sévères par an**
- **Ou des crises ayant un retentissement important sur sa qualité de vie**

Les traitements de fond de première intention seront personnalisés, adaptés au profil du patient, en fonction de l'âge, du genre, des comorbidités, de la sévérité de la maladie et de l'importance de l'altération de la qualité de vie du patient.

Les nouveaux traitements par antikallicréine peuvent aujourd'hui être proposés d'emblée aux patients les plus sévères.

Les différents traitements de fond peuvent avoir une efficacité retardée : ils doivent être évalués à 3 mois puis 6 mois après l'instauration (cf consultations de suivi).

Le danazol n'a aucune indication dans les angioedèmes héréditaires à C1-INH normal.

Les macroprogestatifs ne sont plus proposés comme traitement de fond dans l'AOH du fait du risque de méningiome (alerte ANSM).

L'acide tranexamique est utilisé hors AMM dans l'AOH. Il a souvent une efficacité limitée dans les AOH avec déficit en C1-INH mais a un intérêt dans les AOH à C1INH normal. Il peut être utilisé en pédiatrie avant 12 ans compte tenu de l'absence d'AMM pour les autres traitements de fond et en attendant l'arrivée de nouveaux traitements plus efficaces. Pour la même raison, il peut être proposé aux femmes enceintes AOH avec déficit en C1INH.

Les paragraphes ci-dessous précisent pour chaque profil de patient les différentes options possibles de traitement de fond, s'il y a indication à ce que le patient en reçoive un.

Chez l'homme :

- **Danazol :**

- Uniquement chez l'homme atteint d'AOH par déficit en C1INH en l'absence de comorbidité cardiovasculaire et métabolique et après avoir informé le patient sur les risques à long terme et la possibilité d'alternatives possible en France
- La recherche de la dose minimale efficace est essentielle pour limiter la survenue des effets indésirables. L'ajustement de la posologie ne sera fait que sur la réponse clinique et non sur les dosages biologiques, compte tenu d'une réponse variable sujet-dépendant. Il est recommandé de débuter à 200 mg/jour les 15 premiers jours puis diminuer la posologie à la recherche de la dose minimale efficace, idéalement à 200 mg 1 à 2 fois/semaine.
- Une réévaluation annuelle de la tolérance de ce traitement est indispensable. Une prise de poids ou la survenue de complications métaboliques, cardiovasculaires ou hépatiques nécessitent son arrêt.

- **Antikalllicréines :**

- Berotralstat par voie orale ou lanadelumab par voie sous-cutanée

- **Concentré de C1-inhibiteur :**

- Bi-hebdomadaire minimum par voie IV

- **Acide tranexamique :**
 - Dans les cas d'AOH à C1-INH normal, avec mutation identifiée, en l'absence de facteur de risque de thrombose.

Chez la femme en âge de procréer :

- **Antikallicréines :**
 - Berotralstat par voie orale ou lanadelumab par voie sous-cutanée
- **Acide tranexamique :**
 - A réserver aux AOH à C1-INH normal en l'absence de facteur de risque de thrombose
- **Concentré de C1-inhibiteur :**
 - Bi-hebdomadaire minimum par voie IV

Chez la femme enceinte :

- **Acide tranexamique :**
 - 3 g par jour maximum per os. Formes modérées ou AOH à C1-INH normal ; à limiter dans la durée et à éviter dans les 6 premières semaines du post partum compte tenu du risque de thrombose
- **Concentré de C1-INH IV :**
 - Bi-hebdomadaire minimum par voie IV

Chez la femme ménopausée :

- **Antikallicréines :**
 - Berotralstat par voie orale ou lanadelumab par voie sous-cutanée
- **Acide tranexamique :**
 - A réserver aux AOH à C1-INH normal en l'absence de facteur de risque de thrombose
- **Concentré de C1-INH IV :**
 - Bi-hebdomadaire par voie IV

Chez l'enfant :

- **Antikallcréines :**
 - Berotralstat par voie orale à partir de 12 ans et > 40 kgs
 - Lanadelumab par voie sous-cutanée à partir de 2 ans
- **Concentré de C1-INH IV :**
 - 20 UI/kg 2 fois par semaine

3.5.3. Traitements de prophylaxie à court terme

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant :

- Geste dentaire comprenant des soins traumatisants (extraction dentaire, dévitalisation...)
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- Geste endoscopique

Modalités pratiques en prophylaxie à court terme : perfusion de concentré de C1-INH (Bérinert®, Cinryze®) : 20 UI/kg à injecter dans les 6 heures maximum qui précèdent le geste (idéalement dans l'heure qui précède). Comme indiqué plus haut, même si l'AMM du Cinryze est à 1000 UI, le PNDS recommande 20 UI/kg aussi pour cette molécule.

L'icatibant ne peut pas être utilisé en prophylaxie.

Il est impératif d'avoir à disposition, dans la salle de réveil, un traitement en cas de crise : icatibant (30 mg) ou concentré de C1-inh (Bérinert®, Cinryze®, 20 UI/kg). L'anesthésiste prenant en charge le patient doit être informé des procédures spécifiques à la prise en charge des patients atteints d'AOH.

Pour les patients sous danazol, il est possible d'augmenter les doses à la posologie de 2,5 à 10 mg/ kg/j (maximum 600 mg/j) durant les cinq jours avant et deux jours suivants pour les soins ou gestes peu traumatisants. Cela ne dispense pas d'avoir à disposition immédiate un traitement spécifique (concentré de C1-inhibiteur ou icatibant).

En cas de soins dentaires non traumatisants (détartrage), si le patient dispose d'un traitement spécifique de la crise à disposition dans les 24h qui suivent le geste, la prophylaxie n'est pas obligatoire et doit être discuté au cas par cas avec le médecin référent.

Tableau 6. Modalités thérapeutiques selon les indications

Terrain	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie à court terme
Hommes	Icatibant Concentrés de C1-INH	Béroltralstat Lanadelumab Danazol** Concentrés de C1-INH Acide tranexamique***	Concentrés de C1-INH
Femmes	Icatibant Concentrés de C1-INH	Béroltralstat Lanadelumab Concentrés de C1-INH Acide Tranexamique***	Concentrés de C1-INH
Femmes enceintes	Concentrés de C1-INH	Concentrés de C1-INH Acide tranexamique***	Concentrés de C1-INH
Enfant	Icatibant Si plus de 2 ans et 12 kg Concentrés de C1-INH Si moins de 2 ans	Avant 12 ans* : Lanadelumab Concentré de C1-INH Après 12 ans : Béroltralstat si > 40 kgs Lanadelumab (quel que soit le poids) Concentré de C1-INH	Concentrés de C1-INH

* l'utilisation des antikallicréines oraux chez les enfants de moins de 12 ans est en cours d'essais cliniques

** si AOH par déficit en C1-INH

*** si AOH à C1-INH normal avec mutation identifiée

**Tableau 7. Tableau des indications
et posologies selon les spécialités en pédiatrie**

Médicament	Indication	Posologie	Commentaires
Concentré de C1 Inhibiteur BERINERT® 500 UI	Traitement de la crise aigüe Prévention avant intervention	20 UI/kg dans les 6h qui précèdent Tout flacon entamé doit être utilisé	Intraveineux
Concentré de C1 Inhibiteur CINRYZE® 500 UI	Traitement de la crise aigüe (≥ 2 ans) Prévention avant intervention (≥2 ans) Traitement de fond (≥ 6 ans)	20 UI/kg Tout flacon entamé doit être utilisé 20 UI /kg Tout flacon entamé doit être utilisé 500 UI tous les 3 à 4 jours (intervalle à adapter selon réponse)	Intraveineux
Icatibant FIRAZYR® (ou génériques) Seringue préremplie 30 mg/3ml	Traitement de la crise aigüe (≥ 2ans et ≥ 12 kg)	12 à 25 kg : 10 mg (=1ml) 26 à 40 kg : 15 mg(=1.5ml) 41 à 50 kg : 20 mg (=2ml) >50 kg : 30 mg (=3ml)	Sous cutané Seringue préremplie non graduée + 1 aiguille + Kit de transfert + Instructions d'utilisation (Kit de transfert = 1 raccord + 1 seringue graduée de 3ml fourni uniquement avec FIRAZYR®)
Lanadelumab* TAKHZYRO®	Traitement préventif des crises récurrentes AOH ≥ 2ans et < 12 ans ≥ 12 ans ou ≥ 40 kgs	10 à 20 Kg : 150 mg toutes les 4 semaines (dose initiale) 21 à 40 kgs : 150 mg toutes les 2 semaines (dose initiale) >40 Kgs : 300 mg toutes les 2 semaines (dose initiale)	Sous cutané
Berotrastat* ORLADEYO®	Traitement préventif des crises récurrentes AOH type I ou II (> 12 ans et > 40 kg) *	Une gélule à 150 mg/jour	Voie orale

*Pour le Berotrastat des essais cliniques sont en cours chez l'enfant < 12 ans et > 2 ans

3.6. Médicaments contre indiqués

Tous les traitements contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) sont contre-indiqués.

Dans les cas où bloquer l'axe rénine-angiotensine est important, il est tout à fait possible d'introduire un sartan : il est toutefois recommandé de vérifier qu'il n'y a pas d'aggravation des crises après instauration du sartan (données actuellement controversées concernant les sartans). Celui-ci doit être mis en place en concertation pluri professionnelle avec le médecin souhaitant instaurer un traitement par sartans et après information du patient.

Compte-tenu de l'œstrogène-sensibilité de la maladie, les œstrogènes, potentiellement aggravants, sont également contre-indiqués.

3.7. Femmes et angioedèmes (Annexe 5)

Compte tenu de l'œstrogène-sensibilité de la maladie, une prise en charge conjointe avec les gynéco- logues médicaux et/ou les gynéco-obstétriciens est recommandée.

3.7.1. Contraception

- Les microprogestatifs sont indiqués en première ligne (Annexe 6), La drospirénone seule de par son pouvoir anti-androgénique plus marqué ne doit pas être utiliser en 1^{ère} intention.
- La contraception œstro-progestative est fortement déconseillée chez les patientes atteintes d'AOH car à risque de favoriser la survenue de crises ;
- Il n'y a pas de contre-indication à poser un DIU au cuivre ou au lévonorgestrel. Il est recommandé d'avoir à disposition un traitement de la crise sévère lors de la pose
- En cas de difficultés, il est possible de contacter un gynécologue référent du CREAK

3.7.2. Grossesse, accouchement, allaitement

- Une consultation pré-conceptionnelle et en début de grossesse avec un référent du CREAK et son correspondant obstétricien est souhaitable ;
- Les grossesses peuvent s'associer à une aggravation des crises. L'impact de la grossesse sur la maladie est variable d'une grossesse à l'autre, chez une même femme ;
- Les indications de traitement des crises et de la prophylaxie au long terme doivent être larges du fait du risque de mort fœtale *in utero* en cas de crises non traitées ;
- Les traitements possibles sont l'acide tranexamique et les concentrés de C1-INH. L'icatibant, le lanadelumab et le berotralstat n'ont pas d'autorisation pendant la grossesse ;
- L'accouchement par voie basse est recommandé. La prophylaxie à court terme n'est pas systématique pour un accouchement eutocique chez une patiente asymptomatique pendant la grossesse, à condition de disposer de concentrés de C1-INH en salle de travail. La péridurale est recommandée.
- En cas de césarienne, une anesthésie locorégionale est préférable à une anesthésie générale nécessitant d'aborder les voies aériennes supérieures, et une prophylaxie par concentrés de C1-INH sera systématique ;
- L'accouchement doit s'effectuer dans une maternité disposant d'un anesthésiste sur place et de concentrés de C1-INH ; une surveillance médicale est nécessaire pendant les 24 premières heures après l'accouchement ;
- L'allaitement n'est pas contre-indiqué. Les traitements utilisables lors d'une crise chez les femmes allaitantes sont l'acide tranexamique (après 6 semaines en post partum) et les concentrés de C1-INH ;
- Il n'y a pas d'indication à un dépistage anténatal

3.7.3. Assistance médicale à la procréation

- Les protocoles de stimulation de l'ovulation utilisant les plus faibles taux d'estradiol sont à privilégier pour éviter les crises ; les contraceptions oestroprogestatives (parfois utilisées le ou les cycle précédents la phase de stimulation) sont déconseillées.
- Les indications de la prophylaxie par concentrés de C1-INH doivent être larges durant tout le processus, en concertation avec le médecin référent du CREAK

3.7.4. Ménopause

- L'évolution des crises après la ménopause est imprévisible
- Pour le syndrome climatérique, en première ligne on peut proposer de la progestérone
- Les estrogènes par voie vaginale sont autorisés

3.7.5. Cancers gynécologiques et mammaires

- Cancer du sein :
 - Hormonothérapie adjuvante : le tamoxifène peut être responsable de crises en situation de carence oestrogénique endogène (femme ménopausée ou sous agoniste de la GnRH) car il peut se comporter comme un agoniste faible des œstrogènes. Un inhibiteur d'aromatase est toujours possible.
 - Les inhibiteurs mTOR (everolimus, sirolimus) prescrits dans les cancers du sein métastatiques sont autorisés chez ces patientes (car pourvoyeurs d'angioédèmes bradykiniques uniquement si traitement concomitant par IEC, ici contre-indiqués).
- L'utilisation d'androgène atténué et de progestatif chez des patientes atteintes de cancer du sein et de l'ovaire est déconseillée d'un point de vue carcinologique
- Cancer de l'endomètre : ne contre-indique ni progestatif ni androgène

4. Suivi d'un patient atteint d'Angioedème Héréditaire

4.1. Objectifs

Une fois l'évaluation initiale réalisée au sein du CREAK et le patient impliqué dans le processus d'éducation thérapeutique, le suivi a pour objectifs :

- Une évaluation régulière de l'activité de la maladie
- L'adaptation des traitements
- La vérification de ses connaissances et de la conduite à tenir dans diverses situations.

4.2. Professionnels impliqués

Le médecin référent du CREAK pilote le parcours de soin du patient et dialogue en permanence avec le médecin généraliste, et tous les professionnels de santé, incluant infirmières, pharmaciens et psychologues, pouvant être impliqués dans la prise en charge.

4.3. Rythme et contenu des consultations

4.3.1. Rythme des consultations

Le patient doit bénéficier au minimum d'une consultation annuelle auprès d'un médecin expert d'un des sites du CREAK, même s'il est asymptomatique, notamment les adolescents peu traités dans l'enfance.

La fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens paracliniques doit être adaptée à chaque patient et à sa situation propre en fonction :

- De l'état clinique du patient
- De la sévérité de la pathologie et à l'évolution sous traitement
- De l'intensité et à la récurrence des crises (sévères ou non)
- Des traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables) ; pour les patients traités par prophylaxie au long terme, un suivi semestriel est préférable.

Dans la population pédiatrique, il est recommandé un suivi au minimum annuel auprès d'un référent d'un centre expert, voire plus fréquent en cas de patients très symptomatiques.

Dès le début de la grossesse, il est recommandé de réaliser une consultation auprès d'un médecin référent du CREAK afin d'organiser le suivi de la pathologie d'angioedème en lien avec le gynécologue-obstétricien et l'anesthésiste qui suivront la patiente (optimisation du traitement et prise en charge thérapeutique autour du travail et de l'accouchement).

4.3.2. Contenu des consultations

La première consultation

Il s'agit d'une consultation spécialisée à la fois d'annonce diagnostique, d'information et d'éducation du patient et de son entourage. Cette consultation doit être réalisée par un médecin d'un centre de référence ou de compétence du CREAK. Les objectifs prioritaires sont :

- Confirmer le diagnostic
- Expliquer la maladie, ses symptômes et les traitements disponibles
- Apprendre au patient à reconnaître les crises sévères et à les traiter
- Identifier les facteurs déclenchants
- Savoir reconnaître les situations à risque nécessitant une prophylaxie court terme
- Apprendre l'auto-administration des traitements injectables
- Mener l'enquête familiale qui doit être la plus exhaustive possible

- Expliquer le mode de transmission dans la famille, faire un arbre généalogique, discuter des modalités d'information de la parentèle (par le patient lui-même ou par le médecin) ou consultation de conseil génétique si disponible
- Remettre la « carte de soins et d'urgence » dûment remplie avec les coordonnées des médecins référents et du numéro de l'astreinte nationale du CREAK
- Rédiger ou informer sur protocole de soins pour demande d'ALD (cf annexe 2)
- Remettre le carnet de suivi des crises et des traitements
- Proposer la participation à un programme d'éducation thérapeutique
- Aborder la question de la contraception ou du traitement hormonal substitutif pour les femmes (arrêt des œstrogènes, recours aux microprogestatifs)
- Établir un protocole d'accueil individualisé (Annexe 6) pour les enfants scolarisés

Consultations de suivi

Les consultations de suivi doivent permettre de préciser la gravité de la pathologie, évaluer l'efficacité des traitements et ajuster la stratégie thérapeutique en prenant en compte la qualité de vie du patient.

Pour ce faire, il faudra recueillir :

- Les données de l'examen clinique
- L'activité de la maladie au moyen de l'agenda des crises du patient, d'un questionnaire type *Angioedema Activity Score* (AAS-28) (Annexe 8), le nombre de crises sévères, traitées ou non depuis la précédente consultation, les recours aux services d'urgence, de réanimation voire d'hospitalisation
- Une évaluation de la qualité de vie à l'aide des questionnaires AE-QoL (Annexe 9)
- L'évaluation du traitement de fond avec le score AECT (*Angioedema Control Test*) sur les 4 dernières semaines ou les 3 derniers mois (annexe 9 bis) sur le contrôle de la maladie
- Le nombre de jours d'absentéisme scolaire ou d'arrêt de travail liés à l'angioedème

- Le retentissement psychologique de la maladie ; le cas échéant une prise en charge spécialisée pourra être nécessaire
- Les effets secondaires des traitements, les données de surveillance paraclinique des traitements de fond.
- En cas d'indication à une prophylaxie court terme, le médecin référent du patient devra être contacté pour préciser la nature et les modalités d'utilisation du traitement prophylactique.

Lors des consultations de suivi, il faudra veiller à ce que chaque patient possède au moins deux traitements d'une crise sévère et qu'il soit formé ainsi que son entourage à leur auto-administration. Ces consultations doivent être également l'occasion de s'assurer des connaissances suffisantes du patient et de son entourage vis-à-vis de la maladie notamment en ce qui concerne les situations d'urgence. Le cas échéant, une information complémentaire claire et appropriée doit être délivrée. La participation à un programme d'éducation thérapeutique doit être proposée.

Chez l'enfant, une attention particulière doit être apportée à la croissance et au développement avec la mesure à chaque consultation du poids, de la taille et de l'IMC. Une consultation en génétique clinique est recommandée pour la prescription et/ou le rendu des tests pré-symptomatiques chez les mineurs.

Compte tenu de l'œstrogène-sensibilité de la maladie, une prise en charge conjointe avec les gynécologues médicaux ou gynéco-obstétriciens est recommandée tout au cours de la vie et du suivi de la patiente à partir de la puberté.

Tableau 8. Examens à réaliser pour le suivi d'un angioedème héréditaire

Traitement	Visite Initiale	Visite à 6 mois	Visite annuelle
Androgènes	Poids Pression artérielle Absence d'ATCDs de thrombose Échographie abdominale NFS ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Exploration des anomalies lipidiques Glycémie à jeûn	Signes de virilisation Poids Pression artérielle NFS ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Exploration des anomalies lipidiques Glycémie à jeûn	Signes de virilisation Poids Pression artérielle Échographie abdominale NFS ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Exploration des anomalies lipidiques
Antifibrinolytiques	Absence d'ATCDs de thrombose	Absence de thrombose	Absence de thrombose
Lanadelumab	ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine TP TCA		ASAT ALAT
Berotrastat	ECG (mesure du QT) ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Créatininémie		ASAT ALAT Créatininémie

INFORMATIONS UTILES

Astreinte téléphonique CREAK 24h/24, 7 jours/7 :

06 74 97 36 88

Hotline réservée uniquement aux professionnels de santé pour avis et prise en charge de patients présentant une symptomatologie d'angioedème et support téléphonique d'urgence pour les patients AOH diagnostiqués et suivis sur un centre du CREAK.

Site internet du CREAK :

- www.creak-france.org

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques **MaRIH** :

- Email : contact@marih.fr
- Site internet : www.marih.fr
- Facebook : @Filiere.MaRIH
- X (Twitter) : @Filiere_MaRIH
- Instagram : @Filiere_Sante_Marih

Association française de patients :

AMSAO (*Association des Malades Souffrant d'AngiOedème*)

- Site internet : www.amsao.fr

Site **Orphanet** des maladies rares :

Focus Handicap /Encyclopédie Orphanet du Handicap

Fiche orphanet urgences

- Site internet : www.orpha.net

Laboratoires de Biologie Médicale de Référence
des **Angioedèmes bradykiniques** : Laboratoire d'Immunologie
et Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU Grenoble Alpes.

(Conditions de prélèvement disponibles sur le catalogue des examens accessible en ligne : biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens)

- Emails : fdefendi@chu-grenoble.fr (*laboratoire d'Immunologie*),
ghardy@chu-grenoble.fr (*laboratoire de Génétique Moléculaire*).

Liste Centres de référence (coordonateur, consitutifs et de compétences du CREAK (PNMR 4)

1	Site coordonnateur : CHU Grenoble Alpes Service Médecine Interne CS10217 38043 GRENOBLE Cedex 09	Pr Laurence Bouillet	lbouillet@chu-grenoble.fr 04.76.76.76.40
		Dr Isabelle Boccon-Gibod	iboccon-gibod@chu-grenoble.fr 04.76.76.76.40
		Dr Anne Pagnier (Pédiatre)	apagnier@chu-grenoble.fr 04.76.76.82.18
2	Site constitutif : Hôpital Saint Antoine - APHP, Service Médecine Interne 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 PARIS	Pr Olivier Fain	olivier.fain@aphp.fr 01.49.28.21.04
		Dr Delphine Gobert	delphine.gobert@aphp.fr 01.49.28.21.04
		Dr Mélisande Bourgoin-Heck (Pédiatre)	melisande.bourgoin-heck@aphp.fr 01.71.73.87.46
3	Site constitutif : Hôpital Claude-Huriez - CHRU Lille, Service Médecine Interne, Rue Michel Polonowski, 59000 LILLE	Pr David Launay	david.launay@chru-lille.fr 03.20.44.42.96
		Dr Sébastien Sanges	sebastien.sanges@chru-lille.fr 03.20.44.42.96
4	Site de compétence Hôpital Edouard Herriot - HCL Service Anesthésie-Réanimation, 5 Place d'Arsonval, 69003 LYON	Dr Sophie Debord-Peguet	sophie.debord-peguet@chu-lyon.fr 04.72.11.28.89
		Dr Magali Aubineau	magali.aubineau@chu-lyon.fr 04.72.11.75.65
5	Site de compétence : Hôpital Purpan - CHU de Toulouse, Service Médecine Interne, Place du Dr Baylac, 31059 TOULOUSE	Pr Laurent Sailler	sailler.l@chu-toulouse.fr 05.61.77.22.78
6	Site de compétence : Hôpital St Eloi - CHU Montpellier, Service Dermatologie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090 MONTPELLIER	Dr Aurélie Du Thanh	a-du_thanh@chu-montpellier.fr 04.67.33.75.80
7	Site de compétence : Hôpital Jean Minjoz - CHRU de Besançon, Département de Dermatologie, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030 BESANCON	Dr Fabien Pelletier	fabien.pelletier@chu-besancon.fr 03.81.21.87.13
8	Site de compétence : Hôpital de l'Archet 1 - CHU de Nice, Service Médecine Interne, 151 route de Saint-Antoine de Ginestière CS 23079 06200 NICE	Dr Pierre Yves Jeandel	jeandel.py@chu-nice.fr 04.92.03.58.23

9	Site de compétence : Hôpital de la Timone - CHU de Marseille, Service Médecine Interne, 264 Rue Saint Pierre, 13005 MARSEILLE	Dr Stéphane Gayet	stephane.gayet@ap-hm.fr 04.91.38.60.33
10	Site de compétence : Hôpital Pellegrin - CHU de Bordeaux, Service Médecine Interne post-urgences et Maladies allergiques, Place Amélie Raba Léon, 33000 BORDEAUX	Dr Stéphane Guez	stephane.guez@chu-bordeaux.fr 05.56.79.55.41
11	Site de compétence : CH de Niort, Service Médecine Interne ; 40 Avenue Charles de Gaulle, 79000 NIORT	Dr Amandine Perier	amandine.perier@ch-niort.fr 05.49.78.35.60
12	Site de compétence : Hôpital de la Cavale Blanche - CHU de Brest Service Médecine Interne, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 BREST	Dr Claire De Moreuil	claire.demoreuil@chu-brest.fr 02.98.34.73.72
		Dr Xavier Savary	xavier.savary@chu-brest.fr 02.98.34.73.72
13	Site de compétence : Hôpital de la Côte de Nacre - CHU de Caen, Service Médecine Interne, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN	Dr Yann Ollivier	ollivier-y@chu-caen.fr 02.31.27.25.10
14	Site de compétence : Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen, Service Médecine Interne, 37 boulevard Gambetta 76000 ROUEN	Dr Sébastien Miranda Dr Nicolas Ozanne	nicolas.ozanne@chu-rouen.fr 02.32.88.90.01
15	Site de compétence : CHU de Nancy, Service Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital de Brabois, 5 rue Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex	Pr Rolland Jaussaud	r.jaussaud@chru-nancy.fr 03.83.15.41.43
16	Site de compétence : CHU Sud Réunion - Saint-Louis Service Médecine polyvalente, BP 350, 97448 SAINT-LOUIS	Dr Nicolas Marmion	nicolas.marmion@chu-reunion.fr 02.62.71.78.42
17	Site de compétence CHRU de Tours Hôpital Bretonneau (adulte) et hôpital Gatien de Clocheville (enfant) Service transversal d'allergologie et immunologie clinique Boulevard Tonnellé 37000 TOURS	Dr Cyrille Hoarau	hoarauc@univ-tours.fr 02.47.47.98.41

18	Site de compétence CHRU Strasbourg Service médecine interne 1 avenue de Molière 67200 STRASBOURG	Dr Marie Caroline Taquet	mariecaroline.taquet@chru-strasbourg.fr 03.88.12.76.00
		Dr Marie Caroline Dalmas	mariecaroline.dalmas@chru-strasbourg.fr 03.88.12.76.00
19	Site de compétence Centre Hospitalier Le Mans Service dermatologie 194 avenue Rubillard 72037 LE MANS	Dr Hervé Maillard	hmaillard@ch-lemans.fr 02.43.43.43.58
20	Site de compétence CHU de Clermont-Ferrand Hôpital Gabriel-Montpied Service médecine interne 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND	Dr Marc André	mandre@chu-clermontferrand.fr 04.73.75.14.35
21	Site de compétence CHR Metz-Thionville Hôpital de Mercy Service d'Allergologie 1 allée du château 57000 METZ	Dr Sébastien Lefevre	Sebastien.lefevre@univ-lorraine.fr 03.87.55.33.83
22	Site de compétence CHU de Dijon Bourgogne Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique 14 rue Paul Gaffarel BP 77908 21079 DIJON cedex	Dr Bernard Bonnotte	bernard.bonnotte@chu-dijon.fr 03.80.29.34.32
23	Site de compétence CHU de Poitiers Service de Médecine Interne rue de la Milettrie 86021 POITIERS	Dr Luminita Elena LUCA	luminita.luca@chu-poitiers.fr 05.49.44.40.04
24	Site de compétence CHU Martinique Hôpital Pierre Zobda Quitman Service de Médecine Interne BP 632 97261 FORT-DE-FRANCE Cedex	Dr Florence Moinet	florence.moinet@chu-martinique.fr 05.96.55.23.31

ANNEXE 1 :

LISTES DES PARTICIPANTS À L'ÉLABORATION DU PNDS ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT

Ce travail a été coordonné par le Dr Isabelle Boccon-Gibod, centre de référence des angioedèmes (CREAK), site coordonnateur de Grenoble, CHUGA et rédigé par des médecins experts du centre de référence du CREAK. Il a été réalisé sous l'égide et avec le partenariat de la Filière MaRIH avec les participants suivants :

Groupe multidisciplinaire rédactionnel

- Dr Guillaume Armengol, Médecine Interne, Clinique St Hilaire, Rouen
- Dr Magali Aubineau, Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, CHU Lyon
- Dr Isabelle Boccon-Gibod, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Sophie Debord, Anesthésie réanimation, Hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon
- Dr Federica Defendi, Laboratoire d'Immunologie, CHUGA, Grenoble
- Dr Aurélie Du Than, Dermatologie, Univ Montpellier, Montpellier
- Pr Olivier FAIN, Medecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Delphine Gobert, Médecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Pr Anne Gompel, Université de Paris Cité, Paris
- Dr Gaelle Hardy, UM Génétique Moléculaire : Maladies Héréditaires et Oncologie, CHUGA, Grenoble
- Pr Nicolas Javaud, Urgences, Hôpital Louis Mourier, Université de Paris, AP-HP, Colombes
- Pr David Launay, service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Lille
- Dr Audrey Lehmann, UM Dispensation Ambulatoire et Statuts particuliers, Pharmacie, CHUGA, Grenoble
- Dr Anne Pagnier, Pédiatrie, CHUGA, Grenoble
- Dr Fabien Pelletier, Centre d'Allergologie, Service de Dermatologie, CHU Besançon

Groupe de relecture

- Dr Marie Antignac, Pharmacie Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Pr Alexandre Belot, Pédiatrie, HCL
- Dr Claire Blanchard Delaunay, Médecine Interne, Niort
- Pr Laurence Bouillet, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Dumestre-Pérard Chantal, Laboratoire d'Immunologie, CHUGA, Grenoble
- Mme Nelly Carrat, Infirmière d'Education Thérapeutique, Médecine Interne, CHUGA, Grenoble
- Dr Claire De Moreuil service de médecine interne, CHRU de Brest
- Dr Alban Deroux, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Marie Dubrel, Pédiatrie, Hôpital de Bayonne
- Pr Stéphane Gayet, Médecine Interne, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille
- Pr Stéphane Guez, Médecine interne, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
- Dr Constance Guillaud Danis, Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- Dr Florence Hacard, Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- Dr Diane Hengy, médecine générale, Bron
- Mme Mélanie Javaud, Infirmière d'Education Thérapeutique, Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Pierre-Yves Jeandel, Médecine Interne, Hôpital Archet 1, CHU de Nice
- Dr Charlotte Kevorkian, Pédiatrie, CHUGA, Grenoble
- Dr Nicolas Marmion, Allergologie, Saint Pierre, CHU Réunion
- Mr Michel Raguet, président de l'AMSAO
- Dr Anne Sarraz, biologie, Bordeaux
- Dr Nicolas Simon, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Pr Angèle Soria, Dermato-allergologie, Hôpital Tenon, APHP, Paris

Groupe rédactionnel pluridisciplinaire d'actualisation du PNDS

- Dr Isabelle Boccon-Gibod, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Pr Olivier Fain, Médecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Delphine Gobert, Médecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Pr David Launay, service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Lille
- Dr Anne Pagnier, Pédiatrie, CHUGA, Grenoble
- Dr Gaëlle Hardy, UM Génétique Moléculaire : Maladies Héréditaires et Oncologie, CHUGA, Grenoble
- Dr Federica Defendi, Laboratoire d'Immunologie, CHUGA, Grenoble
- Pr Nicolas Javaud, Hôpital Louis Mourier, Université de Paris, AP-HP, Colombes
- Dr Sophie Debord, Anesthésie réanimation, hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon
- Dr Audrey Lehmann, UM Dispensation Ambulatoire et Statuts particuliers, Pharmacie, CHUGA, Grenoble
- Pr Anne Gompel, Université de Paris Cité, Paris

Groupe de relecture d'actualisation du PNDS

- Dr Marc André, Médecine Interne, Hôpital Gabriel-Monpied, CHU de Clermont Ferrand,
- Clermont Ferrand
- Dr Marie Antignac, Pharmacie Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Armengol Guillaume, Médecine Interne, Clinique St Hilaire, Rouen
- Dr Aubineau Magali, Médecine Interne, hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon
- Dr Audouin-Pajot Christine, service de pédiatrie, Toulouse
- Mme Mélanie Astié, Psychologue, CHUGA, Grenoble
- Mme Juliette Besson, Infirmière de Pratique Avancée (IPA), Médecine Interne, CHUGA, Grenoble
- Dr Claire Blanchard Delaunay, Médecine Interne, Hôpital de Niort, Niort
- Dr Alexis Bocquet, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Bernard Bonnotte, Médecine Interne, CHU de Dijon Bourgogne, Dijon
- Pr Laurence Bouillet Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Mélisande Bourgoïn Heck, Pédiatre, Allergologie, Hôpital Trousseau, APHP, Paris
- Mme Gaëlle Buisson-Papet, Psychologue, HCE CHUGA, Grenoble
- Dr Marie Caroline Dalmas, Médecine Interne, CHRU de Strasbourg, Strasbourg
- Mme Ana Maria Carrillo, Secrétaire Référente, CHUGA, Grenoble
- Mme Agnès Cordier, patiente AOH experte, Grenoble
- Dr Claire De Moreuil, Médecine Interne, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest
- Dr Alban Deroux, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Marie Dubrel, Pédiatrie, Hôpital de Bayonne
- Dr Dumestre-Pérard Chantal, Laboratoire d'Immunologie, CHUGA, Grenoble
- Dr Aurélie Du Thanh, Dermatologie, Hôpital St Eloi, CHU Montpellier
- Pr Stéphane Gayet, Médecine Interne, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille

- Pr Stéphane Guez, Médecine Interne, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
- Dr Constance Guillaud Danis, Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- Dr Florence Hacard, Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- Dr Diane Hengy, médecine générale, Bron
- Dr Cyrille Hoarau, Allergologie et immunologie clinique, CHU de Tours, Tours
- Pr Rolland Jaussaud, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Nancy, Nancy
- Mme Mélanie Javaud, Infirmière d'Education Thérapeutique, Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Pierre-Yves Jeandel, Médecine Interne, Hôpital Archet 1, CHU de Nice, Nice
- Dr Charlotte Kevorkian, Pédiatrie, CHUGA, Grenoble
- Dr Sébastien Lefevre, Allergologie, Hôpital de Mercy, CHR Metz Thionville, Metz
- Dr Lepelley Marion, service pharmacovigilance, Pharmacie, CHUGA, Grenoble
- Dr Luminita Elena Luca, Médecine Interne, CHU de Poitiers, Poitiers
- Dr Hervé Maillard, Dermatologie, CH Le Mans, Le Mans
- Dr Nicolas Marmion, Allergologie, Saint Pierre, CHU Réunion
- Dr Catherine Mansard, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Florence Moinet, Médecin Interne, CHU La Martinique
- Mme Laura Munda, Secrétaire, CHUGA, Grenoble
- Dr Yann Ollivier, Médecine Interne, Hôpital de la Côte de Nacre, CHU de Caen, Caen
- Dr Nicolas Ozanne, Médecine Interne, Hôpital Charles Nicole, CHU de Rouen, Rouen
- Dr Amandine Perier, Médecine Interne, CH de Niort
- Dr Fabien Pelletier, Dermatologie, Hôpital Jean Minjoz, CHRU de Besançon, Besançon
- Pr Geneviève Plu-Bureau, Gynécologie endocrinienne, Hôpital Cochin, APHP, Paris
- Dr Fabien Pontille, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Nancy, Nancy
- Mr Michel Raguet, président de l'AMSAO
- Dr Eloïse Reumaux, Pédiatre, Lille
- Pr Laurent Sailler, Médecine Interne, Hôpital purpan, CHU Toulouse
- Dr Sébastien Sanges, service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Lille
- Dr Xavier Savary, Médecine Interne, Hôpital la Cavale Blanche, CHU Brest, Brest
- Pr Angèle Soria, Dermato-Allergologie, Hôpital Tenon, APHP, Paris
- Dr Marie Caroline Taquet, Médecine Interne, CHRU de Strasbourg, Strasbourg

**ANNEXE 3 : CONDUITE À TENIR
DANS LES SITUATIONS URGENTES
– ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE
CONNU**

Sévérité des Crises	Recommandations en cas d' A O H connu
Traitement des crises graves - Atteinte de la face, langue et VAS - Crises abdominales	Le plus tôt possible : Icatibant (Firazyr® ou génériques) : 30mg SC à injecter lentement Ou Concentré C1-INH (Bérinert® ou Cinryze®) : 20UI / kg IV sur 5 min Appel du 15 après injection si atteinte des VAS et langue avec dysphonie, dysphagie et/ou dyspnée en absence d'amélioration.
Atteinte non sévère (extrémités, génitale)	Abstention thérapeutique possible Ou Icatibant (Firazyr® ou génériques) 30mg SC si crise considérée comme invalidante par le patient
Si crise douloureuse abdominale d'évolution inhabituelle	CRP et imagerie abdominale pour diagnostics différentiels
Si intubation en urgence (pour tout motif)	Concentré C1-INH (Bérinert® ou Cinryze ®) 20UI/kg IV au moment de l'induction de l'anesthésie

ANNEXE 4 : DIAGNOSTIC
DIFFÉRENTIEL D'UN ANGIOÈDÈME
(LISTE NON EXHAUSTIVE)

	Diagnosics fréquents ou graves	Autres étiologies
Œdèmes localisés à la face		
Causes infectieuses	Érysipèle Cellulite faciale Absès odontogènes	Herpès ou zona / Parvovirus B19 Mononucléose infectieuse / Trichinose Trypanosomiase américaine
Causes vasculaires	Syndrome cave supérieur (peut être initialement transitoire) Thrombose du sinus caverneux	Malformations lymphatiques kystiques
Causes granulomateuses	Sarcoïdose	Granulomatoses oro-faciales : syndrome de Melkersson-Rosenthal ; chéilite granulomateuse de Miescher
Causes dermatologiques	Dermatomyosite Lupus érythémateux DRESS-syndrome	Syndrome du Morbihan Scléroedème de Buschke Eczéma de contact
Causes diverses	Syndrome néphrotique Parotidite/ Sinusite Emphysème sous cutané	Dacryocystite Ophtalmopathie basedowienne Floppy eyelid Syndrome des SAS appareillés Syndrome de Münchhausen (Kelly Jenner challenge)
Œdèmes de la luette : isolés, ils ne sont pas évocateurs d'angioedèmes bradykiniques		
	Reflux gastro-œsophagien Syndrome d'apnée du sommeil	Prises de toxiques : cannabis, cocaïne, alcool Urticaire profonde inductible (angioedèmes vibratoires)
Œdème laryngé		
	Laryngite infectieuse post-intubation	Adduction paradoxale des cordes vocales (Paradoxical vocal cord movement) Cordite vasculaire
Œdèmes des membres		
Causes vasculaires	Lymphoedème Thrombose veineuse	Malformation lymphoïde kystique
Causes infectieuses	Dermohypodermite	Filariose / Envenimations
Causes rhumatologiques	Polyarthrite/ Ténosynovite	Syndrome RS3PE / Scléromyxœdème Fasciite à éosinophiles de Schulmann Pseudo érysipèle (TRAPS syndrome)
Douleurs abdominales		
	Syndrome sub-occlusif Causes chirurgicales Syndrome de l'intestin irritable Endométriose Kystes fonctionnels de l'ovaire Subtorsion ovarienne Chez l'enfant : Invagination intestinale aiguë Adénite mésentérique	Fièvre méditerranéenne familiale Sevrage en cannabis Porphyrie aiguë intermittente Saturnisme Insuffisance surrénalienne aiguë

RS3PE: remitting symmetrical seronegative synovitis with pitting edemaTRAPS: TNF receptor associated periodic syndrome

ANNEXE 5 : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL HORS DE L'URGENCE ET EN SITUATION D'URGENCE

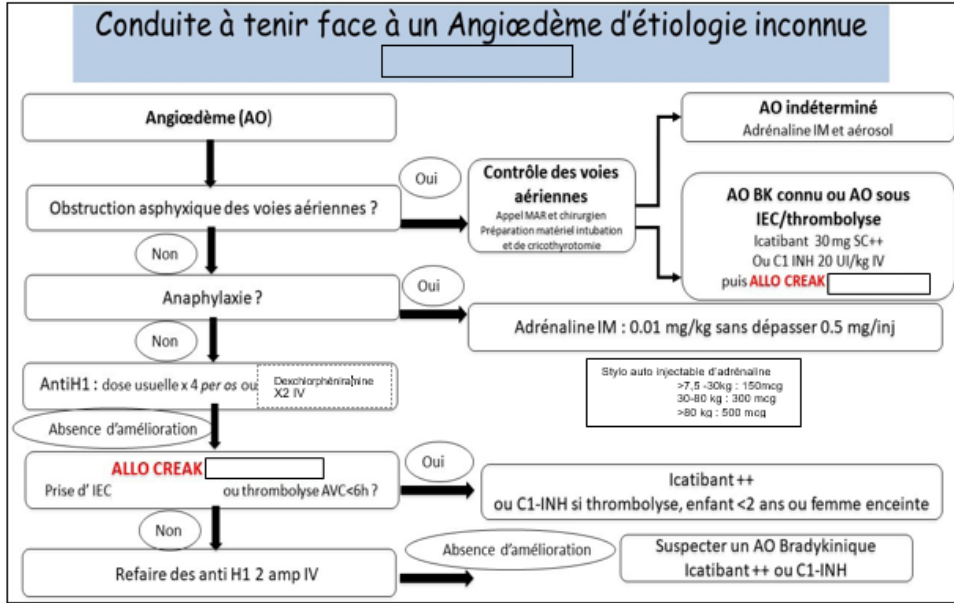
Le **tableau** présente les différences cliniques entre angioedème bradykinique et mastocitaire.

	Angioedème mastocitaire	Angioedème bradykinique
Fréquence	>90%	<1%
Terrain atopique et urticaire superficielle (dont dermographisme)	Présent mais non constant	Absent
Signes d'anaphylaxie (bronchospasme, malaise, hypotension)	Possible	Non
Atteinte de la face	Oui	Oui
Douleurs abdominales intenses pendant 48 à 72h ou syndrome sub-occlusif	Non	Oui
Durée de l'angioedème	De quelques heures à 72 H	2-5 jours (jamais moins de 24h)
Efficacité des antihistaminiques au long cours à dose optimale	Oui	Non

La figure présente la conduite à tenir en situation d'urgence face à un **angioedème des voies aériennes supérieures**.

EN SITUATION D'URGENCE :

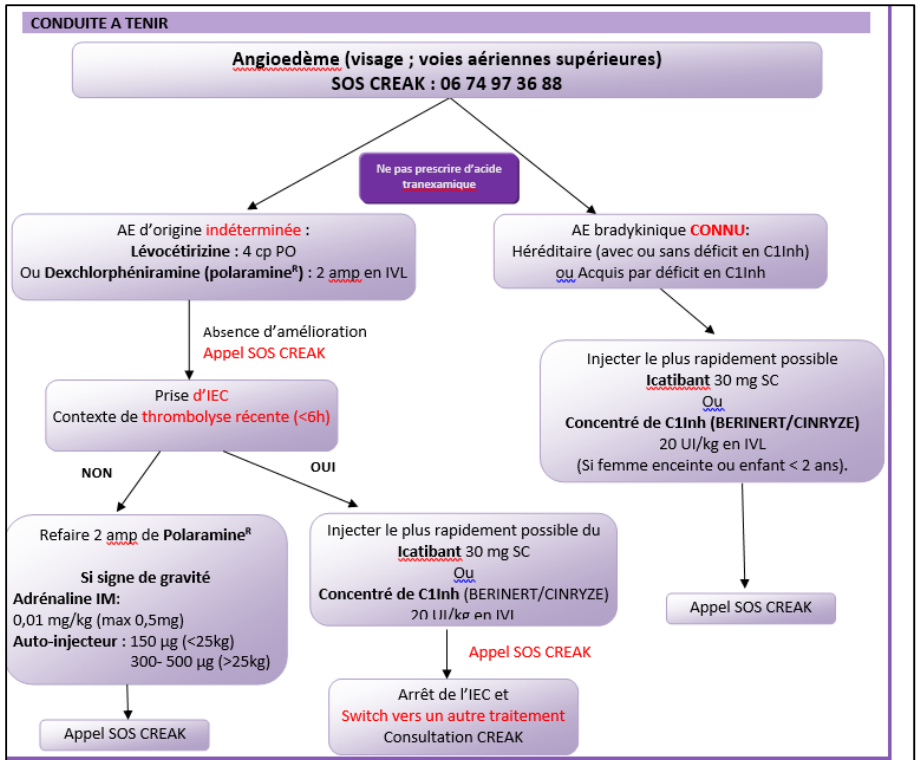
Astreinte téléphonique disponible 24h/24, 7j/7



Numéro d'appel du téléphone d'astreinte ALLO CREAK

06 74 97 36 88

ALGORITHME PRATIQUE DE L'ASTREINTE CREAK : CAT devant un angioedème du visage ou des voies aériennes supérieures



ANNEXE 6 : PROGESTATIFS ET ANGIOÈDÈMES

Les progestatifs appartiennent à plusieurs classes pharmacologiques : les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone ou pregnanes et les dérivés de la norméthyltestostérone ou norstéroïdes et les dérivés de la spironolactone (Drospirénone)

Les pregnanes ont des propriétés variables selon les molécules. L'acétate de chlormadinone (Lutéran® et génériques) n'est pas androgénique. L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est un puissant antiandrogène. Ces propriétés sont à connaître dans le contexte des AOH où les androgènes sont plutôt bénéfiques et les antiandrogènes parfois inducteurs de crises. Les norpregnanes, acétate de norgestrel (Lutenyl®, 5 mg/cp) surtout et la promegestone (Surgestone®, 500 µg/cp) peuvent aussi être employés. La medrogestone (colprone 5®, 5 mg/cp) est moins étudiée mais parfois mieux tolérée.

Les norstéroïdes ont aussi des propriétés androgéniques mais la plupart ont également des métabolites estrogéniques en quantité faible et peuvent entraîner une hyperoestrogénie relative du fait de leur faible effet antigonadotrope. Les contraceptifs appelés microprogestatifs peuvent être utilisés chez les femmes avec angioedème mais peuvent néanmoins aggraver la fréquence des crises qu'ils soient :

- **Oraux** (désogestrel à 75 µg/cp et le lévonorgestrel à 30 µg/cp),
- **Dispositifs intra-utérins** au levonorgestrel (Mirena® le plus dosé, Kyleena® et Jaydess®)
- **Implants** (3 cétodesogestrel, métabolite actif du desogestrel, Nexplanon®)

Les effets secondaires principaux des progestatifs sont des spotting/métrorragies, prise de poids (idiosyncrasique), signes d'hypoestrogénie (baisse de libido, sécheresse vaginale). Les résultats de l'étude épidémiologique GIS EPIPHARE ANSM-CNAM sur le risque de méningiomes associé à l'utilisation de lutényl/lutéran/Colprone confirment un surrisque qui augmente avec l'âge et la durée de l'exposition avec un effet dose cumulée.

Une administration associée d'estrogènes vaginaux peut aider à améliorer la tolérance en traitant la sécheresse vaginale et parfois aidant à restaurer la libido. Si ces effets secondaires sont importants il ne faut pas hésiter à changer de progestatif, la tolérance pouvant être meilleure avec une autre molécule.

Le tableau présente les différents progestatifs qu'on peut employer chez les femmes atteintes d'angioedème bradykinique.

Tableau 9 : Progestatifs autorisés pour la contraception chez les femmes atteintes d'AOH

Classe	Progestatif	Nom commercial	Posologie (contraceptive)
Norstéroïdes microprogestatif	Levonorgestrel	Microval	1 cp/jour en continu (30 µg)
Norstéroïdes microprogestatif	Desogestrel	Cerazette/ /Desogestrel/ Elfasette/Optimizette /Antigone/	1 cp/jour en continu (75 µg)
Microprogestatif	Drospirénone	Slinda	4 mg/jour 24/28 jours (4 cps placebo)
Implant	3 céto-Desogestrel	Nexplanon	1 implant/3 ans
IUD Norgestrel	Lévonorgestrel	Mirena/Jaydess/Kyleena/ Donasert	1 DIU/5/3 ans
Injectable	Medroxy Progesterone Acetate	Depo Provera	1 injection/3 mois
LES MACROPROGESTATIFS (cités ci-dessous)	Ne sont plus recommandés comme traitement de l'AOH du fait du risque de méningiome		
Pregnanes	Chlormadinone Acetate	Lutéran / chlormadinone	10 mg/jour en continu ou 21J/28
	Cyprotérone Acetate	Androcur/ cyproterone	Attention antiandrogène Risque d'aggravation de l'AOH
	Medrogestone	Colprone 5	10 mg/jour en continu ou 28J/28
Norpregnanes	Nomegestrol Acetate	Lutényl	5 mg/jour en continu ou 21J/28
	Promegestone	Surgestone	500 µg/jour en continu ou 21J/28
Mixte	Dienogest	Visanne Indication Endométriose	Attention antiandrogène Risque d'aggravation de l'AOH

ANNEXE 7 : PROTOCOLE D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ (PAI)



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE
ET DE LA JEUNESSE

Académie :

Département :

Liberté
Égalité
Fraternité

3 - CONDUITE A TENIR EN CAS D'URGENCE - PARTIE MEDECIN TRAITANT ou à préciser :

Fiche standard – des fiches élaborées avec les sociétés savantes sont disponibles sur Eduscol pour les pathologies les plus fréquentes

Fiche Standard

Nom/ Prénom :	Date de Naissance :
Numéros d'urgence spécifiques éventuels (autres que le 15 ou le 112) : astreinte CREAK 24/24 /11 06 /4 91 36 88	
Fiche établie pour la période suivante :	

- Dès les premiers signes, faire chercher la trousse d'urgence de l'enfant ainsi qu'un téléphone portable.
- Rester avec l'élève
- Évaluer la situation et pratiquer :

Signes	Conduite à tenir	Traitement
Oedème des mains et des pieds	Prévenir la famille, Pas de danger	Abstention thérapeutique
Oedème du visage	Prévenir la famille Si famille injoignable ou dans l'impossibilité de venir chercher l'enfant dans l'heure : Appel au SAMU	Faire une injection d'Icatibant (XX ml selon ordonnance jointe) par voie sous-cutanée lente 2-3 min.
Douleurs abdominales modérées si douleurs intenses et/ou vomissements	Prévenir la famille Si famille injoignable	Antalgiques selon ordonnance Faire une injection d'Icatibant en sous cutané lente 2-3min (XX ml selon ordonnance jointe)

- Dès les premiers signes de gravité ou si les signes précédents persistent : appeler le 15 ou 112

Signes de gravité	Conduite à tenir	Traitement
Oedème des lèvres, gêne respiratoire, œdème de la langue, modification de la voix, salivation	C'est une urgence Appel au SAMU Transport aux urgences pédiatriques ou locales les plus proches, sans retarder l'injection	Faire le plus rapidement possible une injection d'Icatibant en sous cutané (XXX ml selon ordonnance jointe) par voie sous-cutanée lente 2-3 min

- Dans tous les cas, tenir la famille informée

☐ Existence d'une fiche de liaison confidentielle pour le médecin EN

☐ Existence d'un courrier sous pli pour les secouristes

Cachet du médecin :

Date :

Signature du médecin :

ANNEXE 8 : SCORE D'ACTIVITÉ DE L'ANGIOÈDÈME

AAS

(Angioedema Activity Score)

Score d'activité de l'angio-oedème

Nom du malade: _____

Date à laquelle le questionnaire a été complété (JJ/MM/AAAA): ____ ____ ____

Semaine 1:

Instructions: Veuillez indiquer pour chaque jour de la semaine vos symptômes. Tenez compte à chaque fois des dernières 24 heures. Veuillez répondre le plus complètement possible à chaque question

		Jour						
		1	2	3	4	5	6	7
Avez-vous eu un oedème lors des dernières 24 heures?	non							
	oui							
								
Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'oedème au cours des dernières 24 heures !								
A quel(s) moment(s) de la journée, le ou les oedème(s) ont-ils été présents ? (sélectionner toutes les périodes correspondantes)	0 - 8 heures							
	8 - 16 heures							
	16 - 24 heures							
Quelle est ou était l'intensité de la gêne physique causé par les oedèmes (lié par exemple à la douleur, à des sensations de brûlures, à la démangeaison...) ?	aucun							
	léger							
	moyen							
	fort							
Pouvez-vous ou pouviez-vous effectuer vos tâches quotidiennes malgré l'oedème ?	pas de restriction							
	légère restriction							
	forte restriction							
	tâches impossibles							
Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'oedème ?	aucune gêne							
	gêne légère							
	gêne moyenne							
	gêne importante							
Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'oedème ?	négligeable							
	légère							
	moyenne							
	forte							

ANNEXE 9 : ECHELLE DE QUALITÉ DE VIE DE L'ANGIOËDÈME

AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes
d'angioedèmes récurrents

Nom du patient : _____

Date du questionnaire : _____

Instructions : S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c.-à-dire cocher une case seulement.

Pour les domaines de votre vie quotidienne énumérés ci-dessous, indiquez à quelle fréquence au cours des 4 dernières semaines vous avez été limité en raison d'épisodes de gonflement, que vous ayez eu ou non des épisodes de gonflement au cours de cette période de temps.	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
6. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?					
7. Vous réveillez-vous durant la nuit ?					
8. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous n'avez pas bien dormi ?					
9. Avez-vous des problèmes de concentration ?					
10. Vous sentez-vous déprimé ?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture ?					
12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau ?					
13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement ?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente ?					
15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?					
16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état ?					
17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme ?					

Nous vous proposons également ci-dessous une version un peu moins lisible mais avec le score inclus qui sera disponible sur le site du Créak : www.creak-france.org (si vous souhaitez plus de détails concernant le calcul de ce score, vous trouverez également l'explication détaillée à votre disposition en ligne sur le site)

AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedème récurrents

Nom prénom du patient :

Date de remplissage :

Instructions: lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c'est-à-dire cocher une case seulement.

Indiquer si vous avez été gêné(e) dans vos activités quotidiennes à cause de vos œdèmes récurrents au cours des 4 dernières semaines (la présence réelle d'un œdème pendant cette période n'est pas obligatoire)	Jamais (1)	Rarement (2)	Parfois (3)	Souvent (4)	Très souvent (5)
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Dans les questions suivantes, nous souhaitons aborder plus précisément les difficultés et les problèmes qui peuvent être liés à vos œdèmes récurrents au cours des 4 dernières semaines	Jamais (1)	Rarement (2)	Parfois (3)	Souvent (4)	Très souvent (5)
6. Avez-vous des difficultés pour vous endormir?					
7. Vous réveillez-vous au milieu de la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué la journée parce que vous n'avez pas bien dormi la nuit?					
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Les gonflements qui apparaissent sur votre corps sont-ils un handicap pour vous ?					
13. Avez-vous peur de la survenue brusque d'un œdème?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des œdèmes puisse augmenter?					
15. Êtes-vous gêné(e) de fréquenter les lieux publics à cause de vos œdèmes récurrents?					
16. Vous sentez-vous gêné(e) ou embarrassé(e) par vos œdèmes récurrents?					
17. Craignez-vous que le traitement des œdèmes récurrents que vous prenez ait des effets négatifs à long terme?					
Total					

Score brut du patient:

Score en % (si il a répondu à toutes les questions = (total des réponses - 17)/(85-17) x 100 = ((total des réponses - 17)/68) x 100) = %

ANNEXE 9 Bis : SCORE AECT (Angioedema Control Test) sur les 4 dernières semaines ou 3 derniers mois

Nom du patient : _____ Date : (jj mmm aaaa) : ____ _

Date de naissance (jj mmm aaaa) : ____ _

Instructions : Vous êtes atteint(e) de gonflements récidivants de la peau, connus sous le nom d'angioedème. L'angioedème se définit par un gonflement temporaire de la peau ou des muqueuses, pouvant être observé sur n'importe quelle partie du corps, mais plus communément au niveau des lèvres, des yeux, de la langue, des mains et des pieds, sur une durée pouvant aller de quelques heures à quelques jours. Il arrive que certains patients développent un angioedème abdominal, souvent invisible mais douloureux. Certaines formes de gonflement peuvent également être associées à un type d'éruption cutanée aussi appelées urticaire.

Les quatre questions suivantes évaluent votre état de santé actuel. Pour chaque question, veuillez choisir, parmi les 5 propositions, celle qui *correspond le mieux à votre situation*. Veuillez répondre à toutes les questions et choisissez une seule réponse par question.

1. Au cours des 4 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous souffert d'angioedème ?
☐ Très souvent ☐ Souvent ☐ Parfois ☐ Rarement ☐ Jamais

2. Au cours des 4 dernières semaines, votre qualité de vie a-t-elle été affectée par l'angioedème ?
☐ Énormément ☐ Beaucoup ☐ Moyennement ☐ Un peu ☐ Pas du tout

3. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été dérangé(e) par le côté imprévisible de votre angioedème ?
☐ Énormément ☐ Beaucoup ☐ Moyennement ☐ Un peu ☐ Pas du tout

4. Au cours des 4 dernières semaines, votre traitement a-t-il permis de contrôler votre angioedème ?
☐ Pas du tout ☐ Un peu ☐ Moyennement ☐ Beaucoup ☐ Énormément

ANNEXE 10 : QUESTIONS DIVERSES

Don de sang :

Le don du sang n'expose à aucun risque spécifique ni pour le donneur, ni pour le receveur.

Don de moelle :

Le don de moelle n'expose à aucun risque spécifique pour le donneur en cas d'aphérèse (cathéter périphérique) mais peut nécessiter une prophylaxie en cas de ponction iliaque ou pose de voie centrale.

Dons d'organes et de tissus

Pour une réponse adaptée, contactez le Centre de référence ou les services régionaux de l'Agence de la biomédecine (SRA) 24h/24h (cf. numéros).

Risque particulier lié à la maladie ou au traitement :

Les angioedèmes héréditaires sont portés par un déficit en C1-INH, glycoprotéine produite principalement par le foie mais aussi par les monocytes activés, les fibroblastes, les plaquettes et les cellules placentaires. La maladie peut potentiellement se développer chez le receveur après transplantation hépatique.

Don d'organes :

En cas d'AOH, le prélèvement hépatique à but thérapeutique est contre-indiqué. Tous les autres organes pourront être évalués selon les critères habituels d'éligibilité et en tenant compte des morbidités associées. La décision de greffe repose donc sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe (bénéfices / risques).

Don de tissus :

Les tissus peuvent être proposés selon les critères habituels d'éligibilité.

Uniquement pour le don d'organes et de tissus :

Services régionaux de l'ABM (SRA) : numéros des quatre territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord-Est 09 69 32 50 20

SRA Sud-Est / Océan Indien 09 69 32 50 30

SRA Grand-Ouest 09 69 32 50 80

SRA Île-de-France / Les Antilles / Guyane 09 69 32 50 90

La pratique du sport n'est pas contre-indiquée en milieu scolaire ou extra-scolaire.
Seule la pratique de la plongée sous-marine est contre indiquée.

La maladie est prise en charge à 100% au titre l'ALD 7 (cf Annexe 2).

ANNEXE 11 : RÉFÉRENCES

- Bafunno V, Firinu D, D'Apollito M, Cordisco G, Loffredo S, LecBafunno V, Firinu D, D'Apollito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, Bova M, Barca MP, Santacroce R, Cicardi M, Del Giacco S, Margaglione M. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1009-1017.
- Banerji A et al. HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
- Billebeau A, Fain O, Launay D, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Gobert D, Plu-Bureau G, Gompel A; French National Reference Center for Hereditary Angioedema (CREAK). Hereditary Angioedema with and Without C1-Inhibitor Deficiency in Postmenopausal Women. *J Clin Immunol*. 2021 Jan;41(1):163-170.
- Belbézier A, Arnaud M, Boccon-Gibod I, Pelletier F, McAvoy C, Gobert D, Fain O, Du-Thanh A, Launay D, Lupo J, Bouillet L. COVID-19 as a trigger of acute attacks in people with hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jul;51(7):947-950.
- Betschel et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2019) 15:72
- Boccon-Gibod I, Bouillet L. Les angioedèmes dans l'urticaire. *Angioedema and urticaria*. *Ann Dermatol Venerol*. 2014 Nov;141 Suppl 3:S586-95.
- Boccon-Gibod I. Hereditary Angioedema: Treatment and Educational Therapeutic Program. *Presse Med* 44 (1), 78-88. Jan 2015.
- Bork K et al Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Aug;11(8):2441-2449.
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *J Allergy*. 2018 Feb;73(2):442-450. Erratum in: *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2412.
- Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy* 2015 Aug;70(8):1004-12.
- Bork K, Wulff K, Witzke G, Stanger C, Lohse P, Hardt J. An- thistamine-resistant angioedema in women with negative family history: estrogens and F12 gene mutations. *Am J Med*. déc 2013;126(12):1142.e9-14.
- Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. mars 2003;114(4):294-8.
- Bouillet L. Diagnostic des angioedèmes héréditaires. *Presse Med* 44 (1), 52-56. Jan 2015.
- Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. nov 2008;199(5):484.e1-4.
- Bouillet L, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunol Allergy Clin North Am*. nov 2013;33(4):505-11.
- Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. mai 2015;44(5):526-32.
- Bouillet L, Launay D, Fain O, et al; French National Reference Center for Hereditary Angioedema (CREAK). Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):290-294
- Bouillet L, Defendi F., Hardy G. et al Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques: les recommandations du CREAK. *Presse Med* 2019 Jan;48 (1 Pt 1):55-62.
- Bouillet L, Bocquet A, Belbezier A, Boccon-Gibod I. Effectiveness of lanadelumab in patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and FXII mutation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Sep;127(3):391-392.
- Bouillet L et al. Long-term prophylaxis in hereditary angioedema management: Current practices in France and unmet needs. *Allergy Asthma Proc*. 2022 Sep 22;43(5):406-412.
- Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas Man- agement of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *R.Int J Womens Health*. 2014 Sep 9;6:839-48.
- Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2012;129(2):308-20.
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602-16
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem*

Biophys Res Commun. 2006 May 19;343(4):1286-9.

Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragan D, Neumayer H-H, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. avr 2010;5(4):703-8.

Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau C-A, Javaud N. Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other)]. Presse Medicale janv 2015;44(1):43-7.

Fain O et al, Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022 Apr 1;18(1):30.

Farkas H., Martinez, Saguer I. and al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency Allergy. 2017 Feb; 72(2): 300–313.

Farkas H et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. Clin Transl Allergy. 2021 Jun;11(4):e12035.

Floccard B, Javaud N, Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Amarger S, Blanchard-Delaunay C, Jeandel PY, Marmion N, Ollivier Y, Pralong P, Gayet S, Du-Thanh A, Pelletier F, Sallier L, Robinson P, Launay D, Bouillet L; French Reference Centre for Angioedema (CREAK). Diagnosis and treatment of upper airway oedema caused by acute an-gio-oedema in the emergency department: A French con-sensus statement. Eur J Emerg Med. 2017 Oct;24(5):318- 325.

Fok JS, Katelaris CH. Angioedema masqueraders. Clin Exp Allergy; 2019 Oct; 49(10) :1274-82

Germeris AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. Oct 2019;8(3):901-911.

Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Frémeaux-Bacchi V, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Drouet C, Gayet S, Launay D, Martin L, Mekinian A, Leblond V, Fain O. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteris-tics and treatment responses in 92 patients. Medicine (Balti- more). 2016 Aug;95(33):e4363.

Gompel A. Hereditary angioedema and hormones. Presse Medicale janv 2015;44(1):65-9.

González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbollek S, et al. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1-INHIBITOR Deficiency. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(3):161-7.

Grivcheva-Panovska V, Giannetti B, Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020 Oct; 4(5): 595–600. Published online 2020 Aug 22.

Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I, Králíčková P, Freiburger T, Janků P, et al. Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1-INHIBITOR

During Preg- nancy. J Clin Immunol. oct 2018;38(7):810-5.

Javaud N, Floccard B, Gontier F, Lapostolle F, Boccon-Gibod I, Martin L, Amarger S, Boumedienne A, Boubaya M, Asfar P, Coppere B, Ollivier Y, Bouillet L, Adnet F, Fain O. - Bra- dykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study.Eur J Emerg Med. 2016

Javaud N, Gompel A, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cantin D, Smaili N, Carpentier F, Boubaya M, Launay D, Adnet F, Fain O. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Jun;114(6):499-503.

Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. Allergy Rhinol Provid RI. 1 oct 2017;8(3):178-81.

Launay D. Angioedème: diagnostics différentiels. Presse Med. 2015 Jan;44(1):30-6.

Launay D, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Trumbic B, Gobert D; Centres coordonnateur et constitutifs CREAK; Fain O. Mise au point sur les angioédèmes héréditaires et leurs nouvelles thérapeutiques [Hereditary angioedema and its new treatments: An update]. Rev Med Interne. 2023 Jul;44(7):344-353. French.

Marceau F, Rivard GE, Gauthier JM, Binkley KE, Bonnefoy A, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Picard M, Levesque G, Elfassy HL, Bachelard H, Hébert J, Bork K. Measurement of Bradykinin Formation and Degradation in Blood Plasma: Relevance for Acquired Angioedema Associated With Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and for Hereditary Angioedema Due to Factor XII or Plasminogen Gene Variants. Front Med (Lausanne). 2020 Jul 17;7:358.

Maurer M et al. SPRING Investigators. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Jan;12(1):201-211.e6.

Maurer et al The international WAO/EAACI guideline for the management of Hereditary angioedema-The 2017 revision and update Allergy. 2018 Aug;73(8):1575-1596.

Maurer et al The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. World Allergy Organ J. 2022 Apr ;15(3):100627.

Maurer M, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Bork K, Farkas H, Longhurst H, Kiani-Alikhan S, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cancian M, Zanichelli A, Launay D. Attenuated androgen discontinuation in patients with hereditary angioedema: a commented case series. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022 Jan 13;18(1):4.

Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clini- cal observations and autoimmune screening, comple- ment and kallikrein-kinin analyses. J Intern Med. 1996 Feb;239(2):119-30.

Pagnier Anne l'angioedème héréditaire en pédiatrie: enjeux diagnostique et thérapeutique Presse Med. 2015 Jan;44(1):89-95

Pappalardo E, 1, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema J Allergy Clin Immunol. 2000 Dec;106(6):1147- 54.

Picone O, Donnadiou AC, Brivet FG, Boyer-Neumann C, Frémeaux-Bacchi V, Frydman R. Obstetrical Complications and Outcome in Two Families with Hereditary Angioedema due to Mutation in the F12 Gene. Obstet Gynecol Int. 2010; 2010: 957507.

Prenzel F, Abraham S, Hirche C, et al. Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany: a retrospective database study. Clin Transl Allergy. 2023 Nov;13(11)

Rousset-Jablonski C, Thalabard J-C, Gompel A. Tamoxifen contraindicated in women with hereditary angioedema? Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. juill 2009;20(7):1281-

Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. avr 2013;43(4):475-82.

Simon N, Bocquet A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Profile of serious angioedema requiring an urgent advice from a national reference call center. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 5;101(31).

Soria A, Francès C. Urticaire : diagnostic et traitement. Rev Med Interne. 2014 Sep;35(9):586-94.

Wedner HJ et al. S. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2305-2314.

Zanichelli A, Farkas H, Bouillet L, Bara N, Germeis AE, Psarros F, Varga L, András N, Boccon-Gibod I, Castiglioni Roffia M, Rutkowski M, Cancian M. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Aug;61(1):77-83.

Zuraw B et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jul;148(1):164-172.



Tous les PNDS sont téléchargeables sur le site de l'HAS :
www.has-sante.fr