

# 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**

<b>1. Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Objectifs</b>	<b>13</b>
1.2.1. Angioœdèmes héréditaires avec déficit en C1-inhibiteur	14
1.2.2. Angioœdèmes héréditaires à C1-inhibiteur normal	14
<b>1.3. Physiopathologie</b>	<b>14</b>
<b>1.4. Méthodologie</b>	<b>16</b>
1.4.1. Méthode	16
1.4.2. Population du PNDS	16
1.4.3. Données rapportées	16
<b>2. Evaluation initiale</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Objectifs principaux</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Professionnels impliqués</b>	<b>17</b>
<b>2.3. Affirmer le diagnostic</b>	<b>17</b>
2.3.1. Diagnostic positif	17
2.3.2. Diagnostic différentiel	22
<b>3. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Objectifs principaux</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Professionnels impliqués</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Education thérapeutique et modification du mode de vie</b>	<b>26</b>
<b>3.4. Traitement</b>	<b>29</b>
3.4.1. Androgènes atténués	30

3.4.2 Antifibrinolytiques	31
3.4.5. Concentrés de C1-INH	34
3.4.6. Inhibiteurs de la kallikréine	35
<b>3.5. Indications des différents traitements</b>	<b>36</b>
3.5.1. Traitements de la crise (Annexe 3)	36
3.5.2. Traitement de fond	39
3.5.3. Traitement de prophylaxie à court terme	41
<b>3.6. Médicaments contre indiqués</b>	<b>43</b>
<b>3.7. Femmes et angioédèmes (Annexe 5)</b>	<b>43</b>
3.7.1. Contraception	44
3.7.2. Grossesse, accouchement, allaitement	44
3.7.3. Assistance médicale à la procréation	44
3.7.4. Ménopause	44
3.7.5. Cancer gynécologiques et mammaires	45
<b>4. Suivi d'un patient atteint d'angioédème héréditaire</b>	<b>46</b>
<b>4.1. Objectifs</b>	<b>46</b>
<b>4.2. Professionnels impliqués</b>	<b>46</b>
<b>4.3. Rythme et contenu des consultations</b>	<b>46</b>
4.3.1. Rythme des consultations	46
4.3.2. Contenu des consultations	46

## **LISTE DES FIGURES**

<b>FIGURE 1.</b> Physiopathologie de l'AOH.....	14
<b>FIGURE 2.</b> Démarche diagnostique biologique en cas de suspicion d'AOH.....	17
<b>FIGURE 3.</b> Démarche diagnostique devant un angioœdème.....	23
<b>FIGURE 4.</b> Cibles thérapeutiques dans l'angioœdème héréditaire.....	28
<b>FIGURE 5.</b> Conduite à tenir en cas de crise sévère.....	38

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>TABLEAU 1.</b> Examens à réaliser pour le diagnostic d'un angioœdème héréditaire.....	19
<b>TABLEAU 2.</b> Classification des angioœdèmes bradykiniques.....	21
<b>TABLEAU 3.</b> Objectifs pédagogiques – programme éducreak.....	26
<b>TABLEAU 4.</b> Objectifs pédagogiques de la mallette ETP éducreak.....	28
<b>TABLEAU 5.</b> Posologie de l'icatibant pour l'enfant.....	32
<b>TABLEAU 6.</b> Modalités thérapeutiques selon les indications.....	41
<b>TABLEAU 7.</b> Tableau des indications et posologies selon les spécialités en pédiatrie.....	42
<b>TABLEAU 8.</b> Examens à réaliser pour le suivi d'un angioœdème héréditaire.....	47
<b>TABLEAU 9.</b> Progestatifs autorisés pour la contraception et la prophylaxie au long cours chez les femmes atteintes d'AOH.....	57

## **LISTE DES ANNEXES**

<b>ANNEXE 1.</b> Listes des participants à l'élaboration du PNDS Angioœdème Héritaire : diagnostic et prise en charge chez l'Adulte et chez l'Enfant.....	51
<b>ANNEXE 2.</b> Modèle de demande d'affection longue durée (ALD).....	52
<b>ANNEXE 3.</b> Conduite à tenir dans les situations urgentes – angioœdème héréditaire connu.....	53
<b>ANNEXE 4.</b> Diagnostic différentiel d'un angioœdème (liste non exhaustive) .....	54
<b>ANNEXE 5.</b> Diagnostic différentiel en situation d'urgence et hors de l'urgence.....	56
<b>ANNEXE 6.</b> Progestatifs et angioœdèmes.....	57
<b>ANNEXE 7.</b> Protocole d'Accueil Individualisé.....	59
<b>ANNEXE 8.</b> Score d'activité de l'angioœdème.....	60
<b>ANNEXE 9.</b> Echelle de qualité de vie de l'angioœdème.....	61
<b>ANNEXE 10.</b> Questions diverses.....	63
<b>ANNEXE 11.</b> Références.....	64

## 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	angioedèmes héréditaires par déficit en C1-inhibiteur
APP	aminopeptidase P
ARS	agence regionale de santé
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
BK	bradykinine
C1-INH	C1 inhibiteur
CREAK	centre de référence et d'étude des angioedèmes à kinine
CRMR	centre de référence maladie rare
DIU	dispositif intra utérin
DPPIV	dipeptidyl peptidase IV
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine
ETP	éducation thérapeutique du patient
F12	Facteur XII
HAE-QoL	hereditary 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 séquelles.

La majorité des angioedèmes sont histaminiques non allergiques associés ou non à des plaques d'urticaire et nécessitent uniquement un traitement anti-histaminique. 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 (CRMR) 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'angioedème héréditaire 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.

## 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 erythème ajouré comme une broderie).

Lorsqu'il se localise au niveau de la muqueuse digestive, l'angioedème provoque des douleurs abdominales intenses souvent associé à un syndrome sub-occlusif (nausées, vomissements). Ces épisodes récurrents, sans fièvre et sans 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)**, le sacubitril valsartan (Entresto®), les sartans, avec potentialisation lors de l'association aux inhibiteurs de mTOR, aux gliptines ou au racécadotril.
  - les thrombolytiques

### 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 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 non symptomatiques.

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 et le C1-inhibiteur par voie intraveineuse. Le patient doit toujours avoir à domicile l'équivalent de 2 traitements de crise.

Les traitements prophylactiques au long cours sont le danatrol, les macroprogestatifs pour les femmes, l'acide tranexamique, le lanadelumab par voie sous-cutanée et le C1-inhibiteur par voie intra-veineuse.

Les traitements utilisables en prophylaxie court terme avant une intervention 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 angioédèmes héréditaires 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.**

**!! Les traitements habituellement utilisés dans les angioédèmes histaminiques/allergiques atteignant les VAS (antihistaminiques, adrénaline et corticoïdes) sont inefficaces 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 pris à tort pour une urgence chirurgicale voire conduire à une laparotomie « 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'angioœdème héréditaire.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

1. Quelle est l'épidémiologie des différents types d'angioœdèmes héréditaires ?
2. Quelles sont les données actuelles connues sur leur physiopathologie ?
3. Comment établir le diagnostic positif d'angioœdème héréditaire ?
4. Quels en sont les diagnostics différentiels ?
5. Quelle est sa prise en charge multi-dimensionnelle (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'angioœdème héréditaire. 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](http://www.has-sante.fr)).

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

## 1.2. Epidémiologie

### 1.2.1. Angioœdèmes héréditaires avec déficit en C1-inhibiteur

L'angioœdème héréditaire 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 constitue 10 % des cas d'AOH-C1-INH.

L'incidence actuellement admise des AOH-C1-INH est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants. D'après l'étude Epi-AOH réalisée à Paris intramuros et extrapolée au territoire français, la prévalence est estimée à 1500 cas.

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 1 à plus de 40 ans. La moitié des patients ont leur première crise avant l'âge de 10 ans. Une première crise après 40 ans doit faire évoquer un diagnostic d'angioœdème acquis

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

### 1.2.2. Angioœdèmes héréditaires à C1-inhibiteur normal

Ce type d'angioœdème (ancien « type III »), correspond à des patients ayant des caractéristiques cliniques d'angioœdème bradykinique, mais avec un dosage de C1-inhibiteur normal, d'où le nom actuel d'angioœdème héréditaire à C1-inhibiteur normal. Depuis 2006, plusieurs mutations ont été mises en évidence : il s'agit essentiellement des mutations du gène du facteur XII. Récemment, d'autres mutations ont été identifiées notamment sur le gène du plasminogène (*PLG*) et celui du kininogène (*KNG1*). Le plus souvent, aucune mutation n'est cependant retrouvée 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 atteints d'angioœdème histaminique non allergique répondants au traitement anti-histaminique et/ou à l'omalizumab.

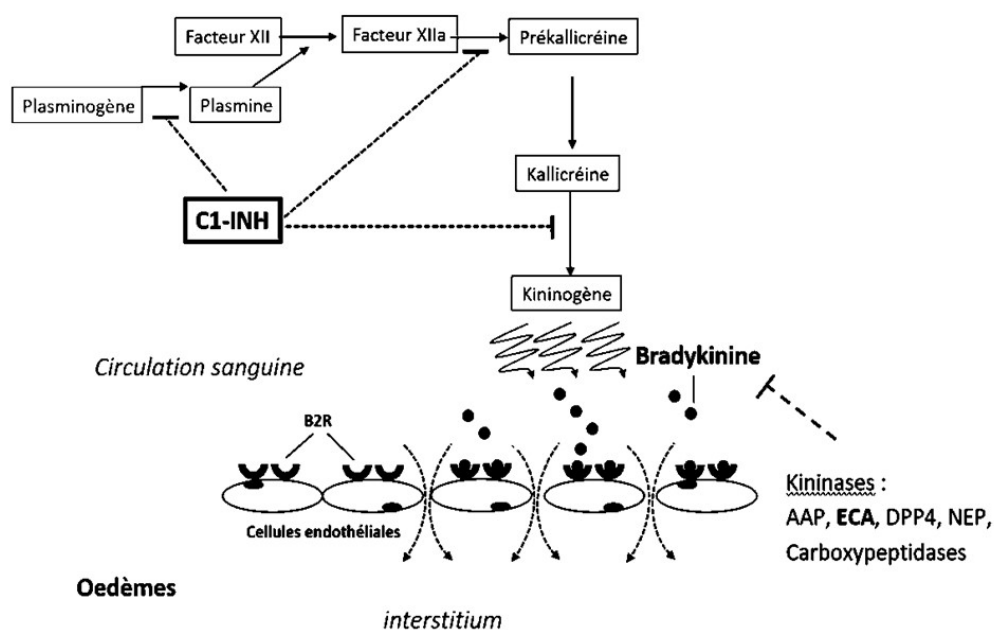
En France, on recense plus d'une centaine de familles, essentiellement d'origine nord-africaine, porteuses de la mutation du facteur XII. Du fait de l'oestrogéno-sensibilité de la maladie, les femmes sont les plus symptomatiques à partir la puberté. Néanmoins, quelques cas sont décrits chez l'homme et 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 kallibréine-kinine, cascade protéolytique mettant en jeu plusieurs protéines et protéases (Figure 1) : l'activation du Facteur XII (F12) induit la conversion de la prékallibréine en kallibréine, 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. C1-inhibiteur (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 une 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 angioœdème héréditaire (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](http://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 puis 2016 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 angioœdèmes bradykiniques acquis (incluant les angioœdèmes médicamenteux) ni les angioœdèmes histaminiques.

### 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.

## 2. **Evaluation initiale**

### 2.1. **Objectifs principaux**

- Evoquer le diagnostic
- Ecarter 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, gastro-entérologues, 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 angioœdème héréditaire devant des angioœdèmes récidivants, isolés (sans plaque d'urticaire), non histaminiques survenant dans un contexte familial (qui peut toutefois manquer). 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'angioœdème, 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, 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.

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.

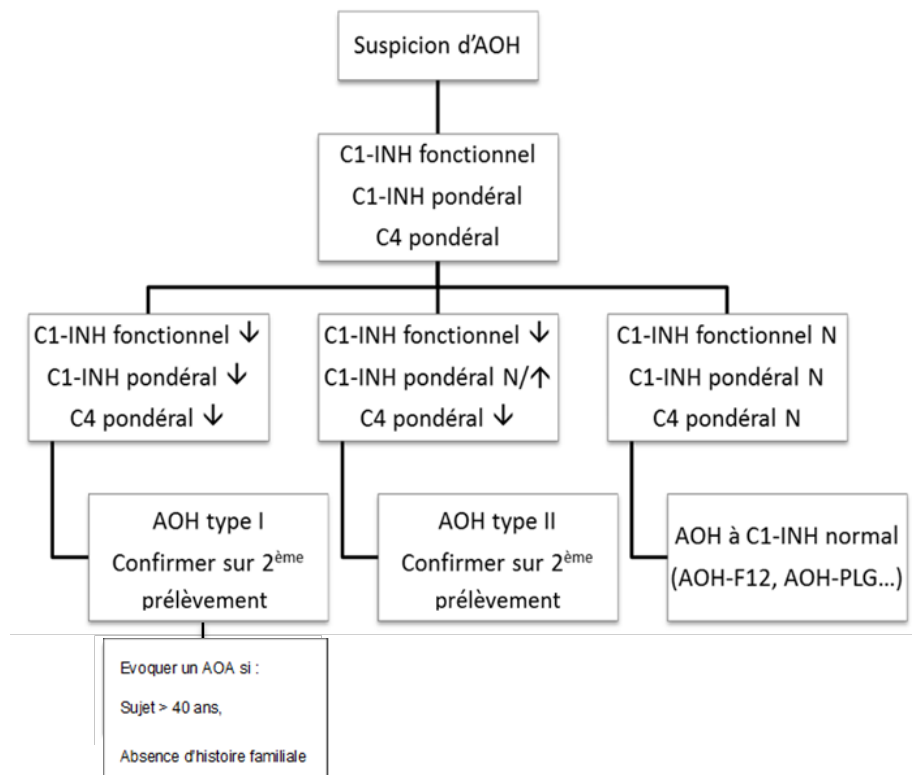
Les crises sont souvent spontanées mais peuvent être déclenchées par un traumatisme physique, incluant les gestes médicaux même minimes. D'autres facteurs déclenchants sont possibles : des émotions positives ou négatives, des traumatismes physiques ou psychologiques, des infections, des

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 mais aussi les sartans** (avec potentialisation lors de l'association aux inhibiteurs de mTOR, aux gliptines ou au racécadotril), les thrombolytiques.

## 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**, et **le dosage pondéral de la protéine C4**. La Figure 2 résume la démarche diagnostique biologique des AOH.

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



## 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 C1-INH (Bérinert®, Cinryze®, Ruconest®), 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 artificiellement 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)

## Dosage pondéral et fonctionnel de C1-Inhibiteur

La concentration en C1-INH est évaluée par des méthodes immunochimiques (néphélométrie, turbidimétrie). 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).**

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

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

Lorsque l'activité fonctionnelle de 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 en association avec la clinique.

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) : la prise en charge n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières.

## 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 de C1-INH pondéral et fonctionnel dès le 6<sup>ème</sup> mois de vie, à reconstruire par un second dosage en cas de valeur pathologique (2) en cas de mutation connue du parent atteint, un diagnostic génétique présymptomatique peut être proposé en lien avec une consultation de génétique clinique, sur prélèvement sanguin ou écouvillonnage buccal.

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

## Dosage pondéral de C1q

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

**Tableau 1. Examens à réaliser pour le diagnostic d'un Angioœdème Héritaire**

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

\*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'angioœdème 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\_000062.2, 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'une mutation doit se faire chez tout patient index d'une nouvelle famille. Elle n'est réalisée que dans quelques centres français.

Dans l'AO avec C1-INH normal, deux gènes de susceptibilité ont jusqu'à présent été identifiés de façon récurrente ; le gène codant le facteur XII (*F12*) et le gène codant le plasminogène (*PLG*). 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. Un variant pathogène faux-sens c.983C>A (p.Thr328Lys) est identifié dans 15-20 % des patients. Il s'agit d'un variant pathogène ancestral à l'origine 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 fonda-

teur a été décrit chez des patients avec AOH à C1-INH normal : c.988A>G (p.Lys330Glu). Les patients identifiés jusqu'à présent ont une histoire familiale et des œdèmes de langue récurrents.

Une seule famille a pour l'instant été identifiée porteuse d'un variant pathogène du gène *KNG1* : c.1136T>A (p.Met379Lys). L'étude moléculaire du gène *KNG1* n'est effectuée qu'en deuxième intention dans les familles informatives (transmission autosomique dominante > 2 générations).

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 ou un généticien clinicien. Il a pour objectifs :

- d'informer sur l'origine génétique 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 et des modalités d'un dépistage pré-symptomatique, y compris chez les mineurs. L'information de la parentèle est obligatoire et de la responsabilité du patient porteur de la mutation (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013) puisqu'il existe des traitements curatifs et préventifs.

**Tableau 2. Classification des angiœdèmes bradykiniques**

	C1-INH pondéral	C1-INH fonctionnel	C4-CH50	C1q	Anticorps anti C1-Inhibiteur	Mutation
<b>AOH type 1</b>	Bas	Bas	Bas	Normal ou bas	Absent	<i>SERPING1</i> non retrouvée : 5 à 10%
<b>AOH type 2</b>	Normal	Bas	Bas	Normal ou bas	Absent	<i>SERPING1</i>
<b>AOH à C1-INH normal</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Facteur XII ( <i>F12</i> ) Plasminogène ( <i>PLG</i> ) Kininogène ( <i>KNG1</i> ) Non retrouvée
<b>AO acquis médicamenteux</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Absente
<b>AO par déficit acquis en C1-INH non médicamenteux</b>	Bas	Bas	Bas	Bas	Présent dans environ 50% des cas	Absente

### 2.3.2. Diagnostic différentiel

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

### Diagnostic différentiel des angiœdèmes

Les angiœdèmes :

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

Si ces éléments ne sont pas tous réunis, il ne s'agit pas d'un angiœdème et il faut évoquer un diagnostic différentiel (voir Annexe 3).

## Diagnostiques différentiels des angioœdèmes bradykiniques

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

Le diagnostic différentiel le plus redouté mais néanmoins rare est **l'angioœdème histaminique allergique ou anaphylactique**, qui se manifeste par un œdème 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, 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'angioœdème histaminique non allergique** (voir Annexe 4) pour lequel il n'y a jamais de risque vital.

## Diagnostic différentiel des angioœdèmes bradykiniques héréditaires

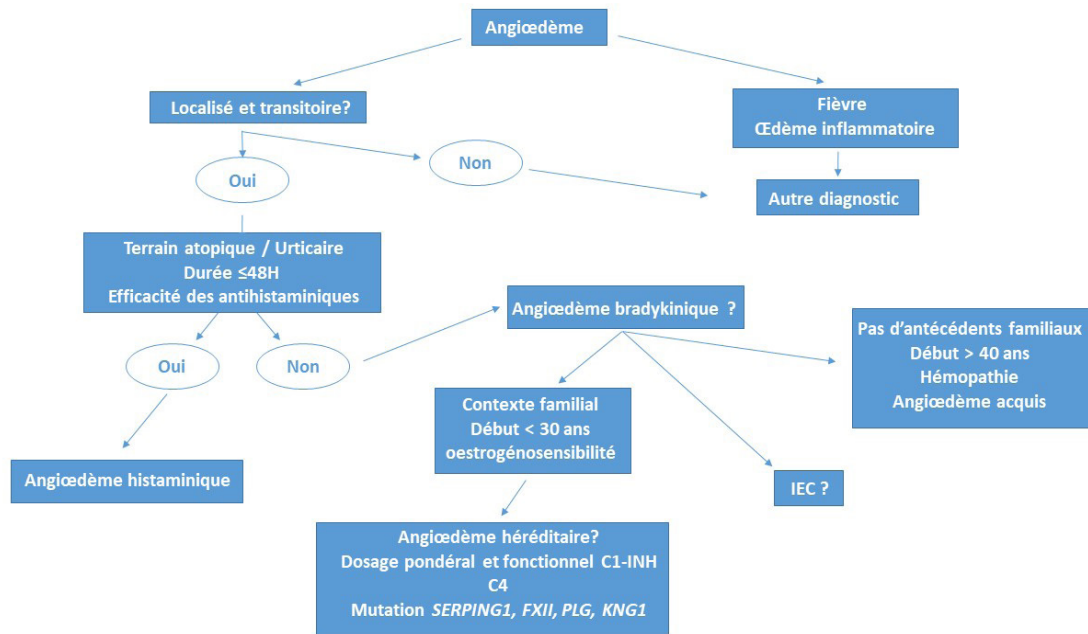
Parmi les angioœdèmes de mécanisme bradykinique, on distingue plusieurs entités : les angioœdèmes héréditaires avec ou sans déficit en C1-INH et les angioœdèmes acquis avec ou sans déficit en C1-INH, médicamenteux ou non (voir tableau 2).

Les **angioœdèmes acquis médicamenteux** sont essentiellement dus aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et parfois aux sartans; ils peuvent survenir des années après le début du traitement, ne correspondent pas à 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'angioœdème médicamenteux le dosage de C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) est recommandé : normal, il permet alors d'écarter un angioœdème héréditaire avec déficit en C1-INH sous-jacent ou encore un angioœdème par déficit acquis en C1-INH sous-jacent.

Les **angioœdèmes 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 angioœdèmes 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 gammopathie monoclonale.



Figure 3. Démarche diagnostique devant un angioœdème



## 3. **Prise en charge thérapeutique**

### 3.1. **Objectifs principaux**

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

Le traitement a deux objectifs :

- Traiter les crises
- Limiter 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.

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.

Les traitements de fond doivent être mis en place pour limiter la survenue des crises et *in fine* améliorer la qualité de vie du patient et sa sécurité.

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 gestion optimale préventive des crises abdominales modérées récurrentes, sources de douleurs chroniques 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 gynéco-obstétricien, 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
- Reconnaître les crises sévères
- 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 « EduCréak »** 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 rejoint et 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 MA-RIH va rendre possible ce déploiement d'ici 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 du plus complète du programme est disponible.

**Tableau 3. Objectifs pédagogiques du programme EDUCREAK**

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
<b>Comment gérer la crise ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etre capable d'avoir des attitudes appropriées au moment de la crise</li> <li>▪ Etre capable d'identifier les facteurs déclenchants d'une crise</li> <li>▪ Etre capable de reconnaître une crise grave et une crise modérée</li> </ul>
<b>Comment expliquer l'angioedème aux professionnels de santé et à son entourage ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etre capable de comprendre « ce qui se passe dans le corps » afin de pouvoir l'expliquer</li> <li>▪ Etre capable de communiquer avec les professionnels de santé en des termes explicites</li> </ul>
<b>Les loisirs et l'angioedème</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etre capable de maintenir une activité sportive et/ou une vie sociale malgré la pathologie</li> </ul>
<b>Le travail et l'angioedème</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etre capable de concilier angioedème et vie professionnelle</li> <li>▪ Etre capable d'avoir une attitude appropriée face à une crise sur le lieu de travail</li> </ul>
<b>Le traitement en pratique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maintenir une bonne autonomie du patient pour les traitements de crise ou prophylactique</li> <li>▪ Rechercher la participation active du patient et/ou de l'entourage</li> <li>▪ Acquérir les gestes techniques d'injections</li> </ul>
<b>Le couple, la famille et l'angioedème</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pouvoir gérer sa vie familiale malgré la pathologie</li> <li>▪ Identifier les ressources</li> </ul>
<b>L'AOH et le diagnostic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aider le patient à mieux vivre l'annonce d'un diagnostic de maladie rare et chronique</li> </ul>
<b>L'angioedème : quelles émotions !</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Partager ses émotions et leur impact sur la maladie</li> <li>▪ Identifier les ressources</li> </ul>

**Tableau 4. Objectifs pédagogiques de la mallette ETP EDUCREAK**

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
<b>Comment expliquer l'angioedème aux professionnels de santé et à son entourage ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprendre ce qu'il se passe dans le corps pour pouvoir en parler</li> <li>- Construire ensemble une définition de l'AOH</li> <li>- Comment en parler à son entourage et aux professionnels de santé</li> </ul>
<b>Comment gérer la crise ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Savoir identifier les facteurs déclenchants d'une crise</li> <li>- Savoir différencier les crises graves des crises modérées</li> <li>- Savoir gérer la survenue d'une crise dans certaines situations particulières de la vie quotidienne</li> </ul>
<b>Les loisirs et le travail</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aider à concilier angioedème et vie professionnelle</li> <li>- Etre capable d'avoir une attitude appropriée face à une crise sur le lieu de travail</li> <li>- Maintenir une activité sportive et/ou une vie sociale malgré la pathologie</li> </ul>

### 3.4. Traitement

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

Les C1-INH (Ruconest<sup>®</sup>, Béринert<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>) permettent d'augmenter le taux circulant de C1-INH et rétablir la régulation de la génération de BK.

Les androgènes atténués tels que le danazol (Danatrol<sup>®</sup>) augmentent la synthèse hépatique de C1-INH et accélèrent la dégradation de la BK par augmentation du taux d'aminopeptidase P (APP).

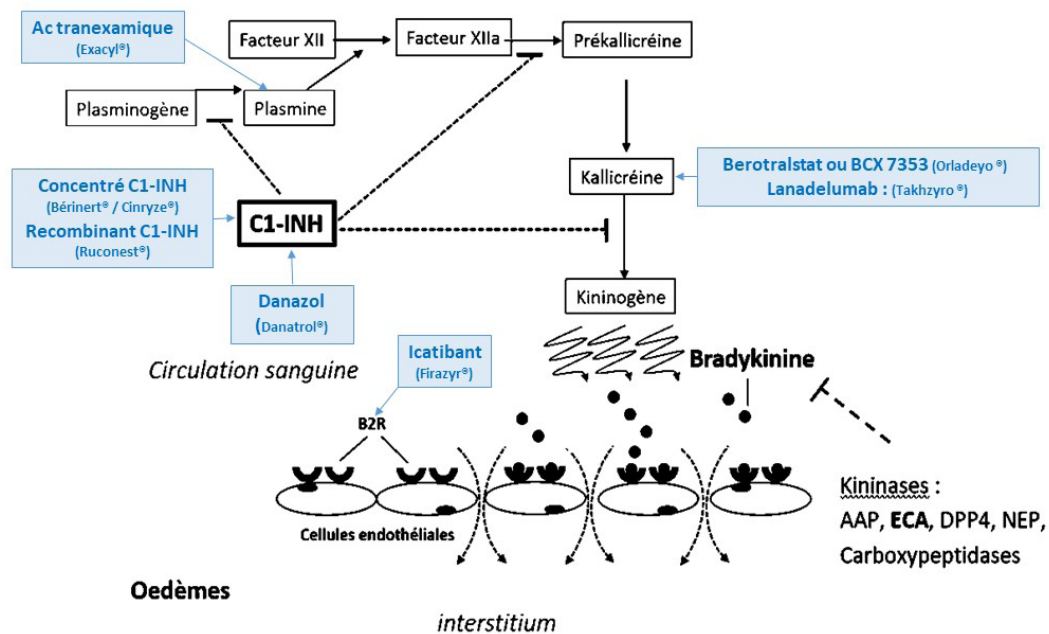
Les anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranexamique (Exacyl<sup>®</sup>, Spotof<sup>®</sup>) inhibent l'activation de la plasmine, limitant ainsi la boucle amplificatrice d'activation du FXIIa et la consommation de C1-INH par la plasmine.

L'icatibant (Firazyr<sup>®</sup>) est un antagoniste des récepteurs B2 de la BK.

Le lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>) inhibe l'activité de la kallibréine.

Le traitement a deux objectifs : traiter les crises et limiter 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 = traitement de fond de l'AOH avec déficit en C1-inhibiteur est reconnue de longue date. 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 bénéfique risque doit être considérée en regard des nombreux effets indésirables 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.

Les effets indésirables sont dose-dépendants et les recommandations récentes préconisent de ne pas dépasser 200 mg par jour.

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 débiter à 200mg/jour les 15 premiers jours puis diminuer la posologie à la recherche de la dose minimale efficace

pouvant être de 200 mg/j, ou 200 mg 1 jour sur 2 ou 2 à 3 fois par semaine voire 200 mg 1 fois par semaine.

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).

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) en prophylaxie à court terme de gestes mineurs 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 de la crise (concentré de C1-inhibiteur ou icatibant).

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 cardio-vasculaire 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 en pédiatrie chez l'enfant non pubère est déconseillée en prophylaxie au long terme mais possible sur de courtes durées après le stade de Tanner V (fin de puberté) en prescrivant la dose minimale efficace. Le danazol est alors utilisé à la posologie de 2.5 à 5 mg/kg/j. Le traitement est débuté à 2.5 mg/kg/j avec augmentation progressive tous les 15 jours jusqu'à obtention de la dose permettant la suppression des symptômes ou à défaut, de la dose maximale tolérée, sans dépasser la posologie maximale de 200 mg/j. Les effets secondaires possibles sont masculinisation et hypogonadisme chez les garçons, règles irrégulières et hyperandrogénie chez les filles, troubles du comportement et des fonctions mentales, diminution de la taille optimale attendue par fermeture prématurée des cartilages de croissance. Ces effets peuvent être minimisés par l'administration des doses minimales efficaces.

### 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 moins efficace que le danazol. Il semble plus efficace dans les AOH à C1-INH normal associés aux mutations FXII et PLG.

Ses avantages sont son faible coût et sa bonne tolérance.

Les **contre-indications** sont principalement les antécédents de thrombose et 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

Les progestatifs constituent un traitement prophylactique à long terme chez les femmes en période d'activité génitale, y compris les adolescentes, du fait de l'oestrogénosensibilité de la pathologie. Il peut diminuer de façon efficace la fréquence des crises.

Il est souhaitable de faire appel en première ligne à un progestatif antigonadotrope (acétate de chlor-madinone ou de nomégestrol) en continu.

Les progestatifs assurent aussi la contraception.

Ils peuvent être associés aux autres traitements de l'AOH et au danazol.

Le risque de méningiome reste rare sous progestatif. Il est surtout décrit avec l'acétate de cyprotérone utilisé à forte dose  $\geq 50$  mg/jour, pendant des durées prolongées et surtout après 40 ans. Une étude cas contrôle encore non publiée, effectuée à la demande de l'ANSM à partir des données du PMSI, rapporte sous Lutéran et Lutényl une part attribuable de méningiomes opérés de 100/an en France. Là encore l'âge est un facteur majeur de risque ainsi que la durée du traitement. La prévalence du méningiome augmente avec l'âge et les progestatifs auraient un effet promoteur sur des méningiomes préexistants. Une histoire personnelle ou familiale de méningiome **contre indique** la prescription de progestatifs.

Par analogie avec les recommandations émises pour l'acétate de cyprotérone, une IRM cérébrale doit être proposée :

- A partir d'un an d'utilisation, quel que soit l'âge
- Après 40 ans, quelle que soit la durée d'exposition
- En cas de symptômes cliniques

Dans le contexte de l'AOH, compte tenu de l'efficacité potentielle sur les crises la balance bénéfice risque reste en faveur de l'utilisation de progestatifs en première ligne chez les femmes. Si la thérapeutique par macroprogestatifs est sans effet sur les crises et qu'une alternative peut être trouvée pour la contraception, la poursuite du macroprogestatif sera discutée.

### 3.4.4. Antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine

L'icatibant (**FIRAZYR**<sup>®</sup>) 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.

**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).

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<sup>®</sup>, 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.

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 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<sup>®</sup> est également utilisé dans cette indication de façon sûre et efficace sur avis d'experts du CREAK.

**Concentré de C1-inhibiteur : Cinryze<sup>®</sup> 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 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 en toute innocuité chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant.

### **CONESTAT ALFA : Ruconest®**

Il s'agit du seul C1-inhibiteur recombinant disponible, dont les principaux intérêts par rapport aux produits dérivés du sang sont la réduction des risques potentiels de transmission de virus, l'amélioration de la pureté du produit fini et la perspective d'un approvisionnement non contraint par les dons de sang.

Le Ruconest® est produit par des cellules de glandes mammaires de lapines transgéniques et recueilli à partir de leur lait. Sa demi-vie est de 2 heures

Le Ruconest® a l'AMM en France depuis 2010 chez l'adulte et l'adolescent pour le traitement des crises, pour une dose recommandée de 50 UI/kg jusqu'à 84 kg et de 4200 UI (2 flacons) au-delà, en injection intraveineuse lente.

L'efficacité du RUCONEST a été démontrée dans le cadre de la prophylaxie à long terme à 50 UI/kg deux fois par semaine avec une adaptation de posologie à faire au cas par cas pour un bon contrôle des crises.

L'administration chez l'enfant et la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour (absence d'AMM).

### 3.4.6. Inhibiteurs de la kallibréine

#### **Lanadelumab : Takhzyro®**

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

Le lanadelumab est disponible pour la prévention des crises récurrentes chez les patients âgés de 12 ans et plus, lorsque les traitements indiqués dans la prévention de routine sont inefficaces ou insuffisamment efficaces, mal tolérés, contre-indiqués ou indisponibles.

L'administration chez l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour.

Il a l'AMM depuis 2018 dans le traitement prophylactique des AOH de type I, II et à C1-INH normal en cas d'échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne bien conduit pendant 3 mois.

La dose d'initiation recommandée est de 300 mg toutes les deux semaines par voie sous cutanée. Au-delà de 6 mois et en l'absence de crises, un essai d'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).

#### **Bertralstat BCX 7353 (Orladeyo ®) : médicament en cours de développement - résultats phase 3 publiés, disponible en ATU nominative).**

Le **bertralstat** (BCX 7353) est un inhibiteur de la kallibréine oral sous forme de gélules à prendre une fois par jour actuellement en cours de développement dans la prévention des crises pour les patients âgés de plus de 12 ans atteints d'angioœdème héréditaire. Son positionnement dans la stratégie thérapeutique sera défini dans les prochains mois.

## 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 toujours un traitement spécifique.
- Ni les corticoïdes, ni l'adrénaline, ni les antihistaminiques ne sont efficaces pour le traitement de ces crises.
- Tout patient atteint d'AOH doit avoir à disposition 2 doses de traitement spécifique (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 danatrol n'est pas un traitement de crise car il n'est efficace qu'au bout de 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, 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.

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. Les douleurs des crises abdominales doivent diminuer d'intensité dans l'heure.

Une 2<sup>ème</sup> injection est possible si efficacité initiale suivie d'une ré-aggravation secondaire (effet rebond) en respectant un délai de 6 heures, maximum 3 injections/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 ou C1-INH recombinant à 50 UI/Kg en IVL sont recommandés.

En cas d'inefficacité :

Il est recommandé d'injecter un concentré de C1-inhibiteur plutôt que de ré-administrer l'icatibant. **Aucun délai n'est requis entre l'administration d'icatibant et de C1-INH.** En cas d'atteinte laryngée, la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement doit être envisagée dès 30 à 40 minutes.

- **Concentré de C1-inhibiteur** (Bérinert®, Cinryze®) : 20 UI/Kg en IVL
- **C1-inhibiteur recombinant** (Ruconest®) : 50 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

**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 un appel au 15 (ou contact avec le 114 : numéro national d'urgence en cas d'impossibilité de parler) sans retarder l'injection.
- 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.

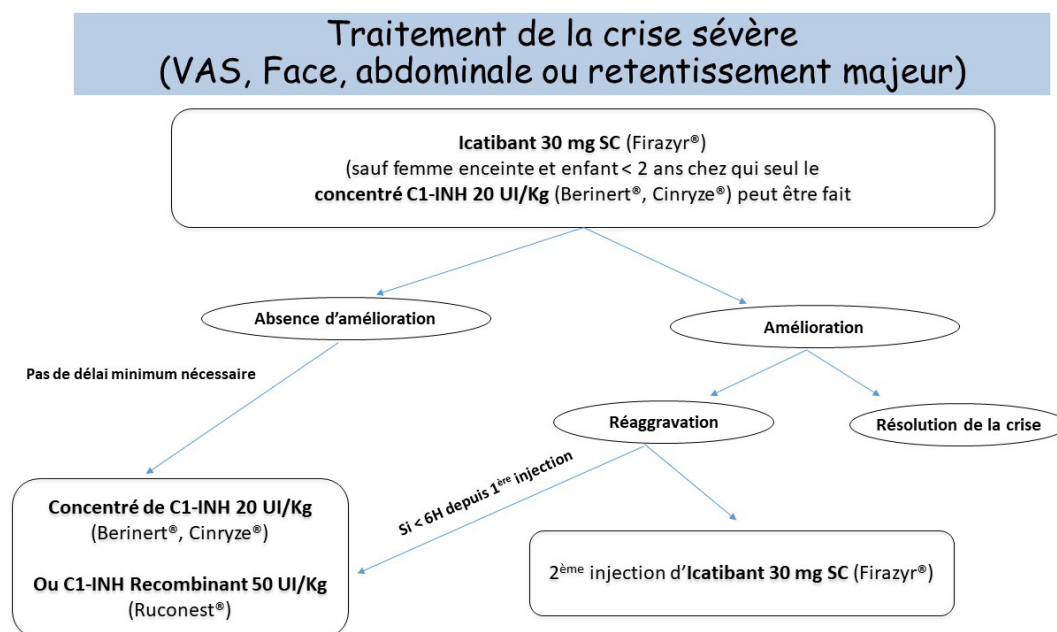
### ***En cas d'atteinte des voies aériennes supérieures (VAS) :***

Il ne faut pas réaliser d'examen ORL (risque d'aggravation de la crise).

En cas de signes de détresse respiratoire, le contrôle des voies aériennes doit être assuré par un senior (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 senior de réanimation ou un chirurgien ORL. L'intubation orotrachéale ou nasotrachéale est inutile dans ce contexte.

Figure 5. Conduite à tenir en cas de crise sévère



### 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, l'acide tranexamique peut être utilisé en l'absence d'antécédents ou de facteurs de risque de thrombose. 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.

### 3.5.2. Traitement de fond

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

Un traitement de fond (de routine) 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

Un traitement de fond par lanadelumab ou C1-INH pourra être proposé en cas d'échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne bien conduit pendant 3 mois.



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

*Les paragraphes ci-dessous précisent pour chaque profil de patient les lignes de traitement à utiliser selon le profil des patients et la sévérité des crises. Les traitements per os seront privilégiés en première intention*

#### **Chez l'homme :**

- Danatrol : à dose minimale efficace, 200 mg /jour au maximum
- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum *per os* en cas de contre-indication au dantrol mais habituellement moins efficace que celui-ci
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané.
- Concentré de C1-inhibiteur IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine ou C1-INH recombinant IV: 50 UI/kg 2 fois par semaine.

#### **Chez la femme en âge de procréer :**

- Microprogestatifs
- Macroprogestatif : acétate de chlormadinone 10 mg (Lutéran®) ou normogestrol acétate 5 mg (Lutenyl®) avant 35 ans sous réserve des recommandations de l'ANSM de décembre 2020.
- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum *per os* dont l'efficacité est souvent limitée
- Danatrol à discuter au cas par cas en tenant compte du profil d'effets indésirables. à dose minimale efficace à cibler sans dépasser 200 mg 2 fois par semaine
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine ou C1-INH recombinant : 50 UI/kg 2 fois par semaine

#### **Chez la femme enceinte :**

- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum *per os*; 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 : 20 UI/kg 2 fois par semaine

#### **Chez la femme ménopausée :**

- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum *per os* dont l'efficacité est souvent limitée
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané.
- Danatrol à discuter au cas par cas en tenant compte du profil d'effets indésirables. à dose minimale efficace à cibler sans dépasser 200 mg 2 fois par semaine
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine ou C1-INH recombinant : 50 UI/kg 2 fois par semaine.

#### **Chez l'enfant :**

- Acide tranexamique : 25 mg/kg/j à 75 mg/kg/j en 2 ou 3 prises *per os*
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané à partir de 12 ans.
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine

Le recours au Danatrol chez l'enfant reste exceptionnel : il est possible chez l'adolescent, avec précau-

tion et sous surveillance stricte de la courbe staturo pondérale, uniquement après le stade de Tanner V (fin de puberté) : 2,5 mg/kg/j avec augmentation progressive tous les 15 jours jusqu'à obtention de la dose permettant la suppression des symptômes ou dose maximale tolérée sans dépasser la posologie maximale de 200 mg/j.

### 3.5.3. Traitement 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 : perfusion de concentré de C1-INH (Bérinert®, Cinryze®) : 20 UI/kg à injecter dans les 6 heures qui précèdent le geste

Le Firazyr® 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 (Firazyr®, 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 C1-INH recombinant	Danazol Acide tranexamique Lanadelumab Concentrés de C1-INH C1-INH recombinant	Concentrés de C1-INH
Femmes	Icatibant Concentrés de C1-INH C1-INH recombinant	Macroprogestatif < 35 ans Ac. Tranexamique Lanadelumab Concentrés de C1-INH C1-INH recombinant Danazol (à discuter)	Concentrés de C1-INH
Femmes enceintes	Concentrés de C1-INH	Acide tranexamique Concentrés de C1-INH	Concentrés de C1-INH
Enfant	Icatibant si > 2 ans et 12 kg Concentrés de C1-INH si < 2 ans	Acide tranexamique Lanadelumab si > 12 ans Concentrés de C1-INH	Concentrés de C1-INH

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

Médicament	Indication	Posologie	Commentaires
<b>CONCENTRE C1-INH :</b> <b>BERINERT®</b> 500 UI	Traitement de la crise aigüe Prévention avant intervention	20 UI/kg 1500 UI au-delà de 50 kg 15 à 30 UI/kg	Intraveineux Tout flacon entamé doit être administré en intégralité.
<b>CONCENTRE C1-INH :</b> <b>CINRYZE® 500 UI</b>	Traitement de la crise aigüe (≥ 2 ans) Prévention avant intervention (≥2 ans) Prévention systématique (tt de fond) (≥ 6 ans)	2 à 11 ans et >25kg : 1 000 UI 2 à 11 ans et <25kg : 500 UI 2 à 11 ans et >25kg : 1 000 UI 2 à 11 ans et <25kg : 500 UI 500 UI tous les 3 à 4 jours (à adapter)	Intraveineux
<b>C1-INH RE-COMBINANT :</b> <b>RUCONEST®</b> 2100 UI	Traitement de la crise aigüe (> 12 ans)	50 UI/kg (max 4 200 UI)	Intraveineux Pas de données chez l'enfant < 12 ans
<b>ICATIBANT :</b> <b>FIRAZYR® 30 mg/3ml</b>	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) >50kg : 30 mg (=3ml)	Sous cutané Seringue pré-remplie non graduée + 1 aiguille + Kit de transfert + Instructions d'utilisation kit de transfert = 1 raccord + 1 seringue graduée de 3ml
<b>LANADELUM-AB :</b> <b>TAKHZYRO®</b> 300mg/2ml	Traitement préventif des crises récurrentes AOH type I II III (> 12 ans)	300 mg toutes les 2 semaines 300 mg toutes les 4 semaines si faible poids et crises contrôlées	Sous cutané. Pas de données chez l'enfant < 12 ans

### 3.6. Médicaments contre indiqués

Tous les traitements contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et l'Entresto® (sacubitril-valsartan) sont contre indiqués.

Les sartans doivent être évités.

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

### 3.7. Femmes et angiœdèmes (Annexe 5)

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

#### 3.7.1. Contraception

- Les progestatifs sont indiqués en première ligne (Annexe 6)
- 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 levonorgestrel. 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 ;
- Le danatrol est arrêté au plus tard à la confirmation de la grossesse et n'est repris que 6 semaines après l'accouchement en raison du risque thrombotique ;
- 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 C1-INH recombinant 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'œstradiol sont à privilégier pour éviter les crises ;
- 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 un progestatif
- Les œstrogènes par voie vaginale sont autorisés

### 3.7.5. Cancer gynécologiques et mammaires

- Cancer du sein :
  - Hormonothérapie adjuvante : le tamoxifène peut être responsable de crises en situation de carence œstrogénique 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, tacrolimus) en association avec les IEC ont été responsables d'angiœdèmes bradykiniques
- 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 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.

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
- 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 macroprogestatifs)
- Etablir un protocole d'accueil individualisé (Annexe6) 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
- Le nombre de jours d'absentéisme scolaire ou d'arrêt de travail liés à l'angioedème
- Une évaluation de la qualité de vie à l'aide des questionnaires *ad hoc* type HAE-QoL ou AE-QoL (Annexe 9)
- 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

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. En cas de traitement de fond par androgènes, un suivi par un endocrinologue est souhaitable. 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'œstrogéno-sensibilité de la maladie, une prise en charge conjointe avec les gynécologues médicaux ou gynéco-obstétriciens est recommandée.

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.

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

Traitement	Visite Initiale	Visite à 6 mois	Visite annuelle
<b>Androgènes</b>	Poids Pression artérielle Echographie 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 NFS ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Exploration des anomalies lipidiques Echographie abdominale
<b>Antifibrinolytiques</b>	Absence d'hypercoagulabilité	ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine Créatininémie	Consultation ophtalmologique
<b>Ianadelumab</b>	ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine TP TCA	ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine TP TCA	ASAT ALAT gamma GT phosphatases alcalines bilirubine TP TCA

# INFORMATIONS UTILES

Astreinte téléphonique CREAK 24h/24, 7 jours/7 : 06 74 97 36 88

## Liste Centres de référence (coordonnateurs, constitutifs)

1	<b>Site coordonnateur :</b> CHU Grenoble Alpes Service Médecine Interne CS10217 38043 Grenoble Cedex 09	<b>Pr Laurence Bouillet</b>  Mail : <a href="mailto:lbouillet@chu-grenoble.fr">lbouillet@chu-grenoble.fr</a> Tel : 04.76.76.76.40
		<b>Dr Isabelle Boccon-Gibod</b>  Mail: <a href="mailto:iboccongibod@chu-grenoble.fr">iboccongibod@chu-grenoble.fr</a> Tel: 04.76.76.76.40
2	<b>Site constitutif :</b> Hôpital Saint Antoine - APHP, Service Médecine Interne 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris	<b>Pr Olivier Fain</b>  Mail: <a href="mailto:olivier.fain@aphp.fr">olivier.fain@aphp.fr</a> Tel: 01 49 28 21 04
		<b>Dr Delphine Gobert</b>  Mail: <a href="mailto:delphine.gobert@aphp.fr">delphine.gobert@aphp.fr</a> Tel: 01 49 28 21 04
3	<b>Site constitutif :</b> Hôpital Claude-Huriez - CHRU Lille, Service Médecine interne, Rue Michel Polonowski, 59000 Lille	<b>Pr David Launay</b>  Mail: <a href="mailto:david.launay@chru-lille.fr">david.launay@chru-lille.fr</a> Tel: 03 20 44 42 95
4	<b>Site constitutif :</b> Hôpital Edouard Herriot - HCL Service Anesthésie-Réanimation, 5 Place d'Arsonval, 69003 Lyon	<b>Dr Sophie Debord-Peguet</b>  Mail: <a href="mailto:sophie.debord-peguet@chu-lyon.fr">sophie.debord-peguet@chu-lyon.fr</a> Tel: 04 72 11 11 01
		<b>Dr Magali Aubineau</b>  Mail : <a href="mailto:magali.aubineau@chu-lyon.fr">magali.aubineau@chu-lyon.fr</a> Tel: 04 72 11 11 01
5	<b>Site de compétence :</b> Hôpital Purpan - CHU de Toulouse, Service Médecine Interne, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse	<b>Pr Laurent Sailler</b>  Mail: <a href="mailto:sailler.l@chu-toulouse.fr">sailler.l@chu-toulouse.fr</a> Tel: 05 61 77 96 78
6	<b>Site de compétence :</b> Hôpital St Eloi - CHU Montpellier, Service Dermatologie, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier	<b>Dr Aurelie Du Than</b>  Mail: <a href="mailto:a-du_thanh@chu-montpellier.fr">a-du_thanh@chu-montpellier.fr</a> Tel: 04 67 33 69 37
7	<b>Site de compétence :</b> Hôpital Jean Minjoz - CHRU de Besançon, Département de Dermatologie, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon	<b>Dr Fabien Pelletier</b>  Mail: <a href="mailto:fabien.pelletier@univ-fcomte.fr">fabien.pelletier@univ-fcomte.fr</a> Tel: 03 81 21 87 13
8	<b>Site de compétence :</b> Hôpital de l'Archet 1 -CHU de Nice, Service Médecine interne, 30 Voie Romaine, 06001 Nice	<b>Dr Pierre Yves Jeandel</b>  Mail: <a href="mailto:jeandel.p@chu-nice.fr">jeandel.p@chu-nice.fr</a> Tel: 04 92 03 58 23
9	<b>Site de compétence :</b> Hôpital de la Timone - CHU de Marseille, Service Médecine interne, 264 Rue Saint Pierre, 13005 Marseille	<b>Dr Stephane Gayet</b>  Mail: <a href="mailto:stephane.gayet@ap-hm.fr">stephane.gayet@ap-hm.fr</a> Tel: 04 91 38 87 15

10	<p><b>Site de compétence :</b> Hôpital Pellegrin - CHU de Bordeaux, Service Médecine interne post-urgences et Maladies allergiques, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux</p>	<b>Dr Stéphane Guez</b>	<p>Mail: <a href="mailto:stephane.guez@chu-bordeaux.fr">stephane.guez@chu-bordeaux.fr</a> Tel: 05 56 79 59 58</p>
11	<p><b>Site de compétence :</b> CH de Niort, Service Médecine interne ; 40 Avenue Charles de Gaulle, 79000 Niort</p>	<b>Dr Blanchard-Delaunay Claire</b>	<p>Mail: <a href="mailto:claireblnchr@gmail.com">claireblnchr@gmail.com</a> Tel: 05 49 32 79 79</p>
12	<p><b>Site de compétence :</b> Hôpital de la Cavale Blanche - CHU de Brest Service Médecine interne, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest</p>	<b>Dr Claire De Moreuil</b>	<p>Mail: <a href="mailto:claire.demoreuil@chu-brest.fr">claire.demoreuil@chu-brest.fr</a> Tel: 02 98 14 53 03</p>
13	<p><b>Site de compétence :</b> Hôpital de la Côte de Nacre - CHU de Caen, Service Médecine interne, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen</p>	<b>Dr Yann Ollivier</b>	<p>Mail: <a href="mailto:ollivier-y@chu-caen.fr">ollivier-y@chu-caen.fr</a> Tel: 02 31 06 45 79</p>
14	<p><b>Site de compétence :</b> Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen, Service Médecine interne, 37 boulevard Gambetta 76000 Rouen</p>	<b>Dr Guillaume Armengol</b>	<p>Mail: <a href="mailto:Guillaume.Armengol@chu-rouen.fr">Guillaume.Armengol@chu-rouen.fr</a> Tel: 02 32 88 90 14</p>
15	<p><b>Site de compétence :</b> CHU de Nancy, Service Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital de Brabois, 25 Rue Lionnois, 54000 Nancy</p>	<b>Pr Roland Jaussaud</b>	<p>Mail: <a href="mailto:r.jaussaud@chru-nancy.fr">r.jaussaud@chru-nancy.fr</a> Tel: 03 83 15 48 00</p>
16	<p><b>Site de compétence :</b> CHU de Nîmes – Hôpital Carémeau Service d'asthmologie-Allergologie-médecine interne SAAMI Place du Professeur Robert Debré 30029 NIMES</p>	<b>Pr Denis Vincent</b>	<p>Mail: <a href="mailto:denis.VINCENT@chu-nimes.fr">denis.VINCENT@chu-nimes.fr</a> Tel: 04 66 68 32 99</p>
17	<p><b>Site de compétence :</b> CHU Sud Réunion - Saint-Louis Service Médecine polyvalente, BP 350, 97448 SAINT-LOUIS</p>	<b>Dr Nicolas Marmion</b>	<p>Mail: <a href="mailto:nicolas.marmion@chu-reunion.fr">nicolas.marmion@chu-reunion.fr</a> Tel: 02 62 35 20 02</p>
18	<p><b>Site de compétence :</b> APHP – Hôpital Cochin Gynécologie endocrinienne 53 avenue de l'Observatoire, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS</p>	<b>Pr Geneviève Plu-Bureau</b>	<p>Mail: <a href="mailto:genevieve.plu-bureau@aphp.fr">genevieve.plu-bureau@aphp.fr</a> Tel : 01 58 41 39 39</p>

### [Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH](#)

- Email : [contact@marih.fr](mailto:contact@marih.fr)
- Site internet : [www.marih.fr](http://www.marih.fr)
- Facebook : [@Filiere.MaRIH](#)
- Twitter : [@Filiere\\_MaRIH](#)

[Association française de patients : association des malades souffrant d'angioedème AMSAO](#)

[Site orphanet des maladies rares](#)

[Focus Handicap /Encyclopédie Orphanet du Handicap](#)

[Fiche orphanet urgences](#)

[Laboratoires d'Immunologie et de Génétique Moléculaire du Centre de Référence des Angioedèmes du CHU Grenoble-Alpes](#)

*(Conditions de prélèvement disponibles sur le catalogue des analyses accessible en ligne)*

- Email : [fdefendi@chu-grenoble.fr](mailto:fdefendi@chu-grenoble.fr) (laboratoire d'Immunologie),  
[ghardy@chu-grenoble.fr](mailto:ghardy@chu-grenoble.fr) (laboratoire de Génétique Moléculaire)

# **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 angioœdèmes (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, CHU de Rouen
- Dr Magali Aubineau-intitulé - 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, Médecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Dr Delphine Gobert, Médecine interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, Paris
- Pr Anne Gompel, Université de Paris, INSERM-UMR1124 Gynécologie médicale, Cochin, Paris
- Dr Gaelle Hardy, - UM Génétique Moléculaire : Maladies Héréditaires et Oncologie, CHUGA, Grenoble
- Pr Nicolas Javaud, 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, Hôpital de Niort, 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, service de Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, Créteil.
- Dr Florence Hacad, 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, Nice
- Dr Charlotte Kevorkian, Pédiatrie, CHUGA, Grenoble
- Dr Nicolas Marmion, Allergologie, Saint Pierre, CHU Réunion
- Mr Michel Raguet, président de l'AMSAO
- Dr Anne Sarrat, biologie, Bordeaux
- Dr Nicolas Simon, Médecine Interne, Immunologie Clinique, CHUGA, Grenoble
- Dr Angèle Soria, dermato-allergologie, hôpital Tenon, APHP, Paris

# ANNEXE 2 : MODÈLE DE DEMANDE D'AFFECTION LONGUE DURÉE (ALD)

 <b>Protocole de soins</b> (Articles L. 324-1, L. 160-14-3° et 4° et D. 160-4 du code de la sécurité sociale)		volet médical 1 à conserver par le service médical
<b>Personne recevant les soins</b>		
• Identification de la personne recevant les soins Nom et prénom : <b>ABC TOM</b> <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
Adresse : <b>Rue du parc</b>		
Code postal <b>9 9 9 9 9</b> Commune : <b>Saint leu</b>		
Numéro d'immatriculation <b>1 0 2 0 1 9 9 9 9 9 9 9 9</b> <small>(si ce numéro n'est pas connu, remplissez la ligne suivante)</small>		
Date de naissance de la personne recevant les soins <b>0 1 0 1 2 0 0 2</b>		
• Identification de l'assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e)) Nom et prénom de l'assuré(e) : <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
Numéro d'immatriculation de l'assuré(e) :		
<b>Affection(s) de longue durée sur liste à déclaration simplifiée (voir notice)</b> L'état de santé de mon patient répond aux critères d'admission ou de prolongation. Le plan de soins respecte les recommandations de bonne pratique établies par la Haute Autorité de Santé.		
Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande		date(s) de début
▶ <b>Angioedème Hériditaire (Déficit en complément : ALD 7)</b>		<b>0 1 0 1 2 0 2 0</b>
▶		
▶		
<b>Autre(s) affection(s) de longue durée (voir notice)</b>		
<input type="checkbox"/> 1 - Autre(s) ALD sur liste <input type="checkbox"/> 2 - Affection(s) hors liste ou polyopathie invalidante <input type="checkbox"/> 3 - ALD non exonérante(s)		
Diagnostic de la ou des ALD motivant la demande (à compléter pour les situations 1, 2 et 3)		date(s) de début
▶		
▶		
▶		
<input type="checkbox"/> 4 - Enfant atteint de surdité bilatérale profonde <input type="checkbox"/> 5 - Diagnostic et traitement de la stérilité <input type="checkbox"/> 6 - Enfant mineur victime de sévices sexuels		
<b>Critères diagnostiques et plan de soins prévu (� compléter pour les situations 1 à 6)</b>		
Traitement de la crise sévère : <b>utilisant 20mg ou Serinet 200mg</b> Traitement prophylactique au long cours : <b>Lanadelumab 200 mg tous les 24 jours.</b> suivi biologique : <b>bilan sanguin semestriel.</b> recours spécialités centre référence <b>CREAK</b> + spécialités centre hospitalier de proximité recours paramédicaux : <b>Infirmière, psychologue</b>		
<b>Identification du médecin et de la structure dans laquelle il exerce</b>		
Nom : <b>Dr CREAK</b> Prénom : Identifiant (n� RPPS) <b>9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9</b>		<small>(régime social du cabinet, de l'établissement, du centre de référence et adresse)</small> <b>CHU du CREAK</b> N� de la structure (AM, Finess ou Siret) <b>9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9</b>
Protocole établi le :		Signature :
		Observations du service médical
		Protocole valable jusqu'au :
		Cachet du service médical
<small>Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données qui vous concernent. Ces droits s'exercent auprès du Directeur de votre caisse d'assurance maladie.          La loi rend passible d'amende et/ou emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (articles 313-1 à 313-3, 433-1-9, 441-1 et suivants du code pénal).          En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application de l'article L. 114-17-1 du code de la sécurité sociale.</small>		
<b>PDS-PRE S 3501e</b>		

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

Sévérité des Crises	Recommandations en cas angioédème héréditaire connu
<p>Traitement des crises graves</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la face, langue et VAS</li> <li>- Crises abdominales</li> </ul>	<p>Le plus tôt possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Icatibant (Firazyr®) : 30mg SC à injecter lentement <i>ou</i></li> <li>- Concentré C1-INH (Bérinert® ou Cinryze®) : 20UI / kg IV sur 5 min <i>ou</i></li> <li>- C1-INH recombinant (Ruconest®) 50UI/Kg ou 4200 UI si poids &gt; 84 Kg</li> </ul> <p>Appel du 15 après injection si atteinte des VAS et langue avec dysphonie, dysphagie et/ou dyspnée</p>
Atteinte non sévère (extrémités, génitale)	Acide tranexamique : 1-2g/6 h <i>per os</i> sauf contre-indications
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®) 20UI/kg IV sur 10 min) au moment de l'induction de l'anesthésie

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

	Diagnostiques fréquents ou graves	Autres étiologies
<b>Œdèmes localisés à la face</b>		
<b>Causes infectieuses</b>	Érysipèle <i>Cellulite faciale</i> <i>Abcès odontogènes</i>	Herpès ou zona Parvovirus B19 Mononucléose infectieuse Trichinose Trypanosomiase américaine
<b>Causes vasculaires</b>	<i>Syndrome cave supérieur (peut être initialement transitoire)</i> <i>Thrombose du sinus caverneux</i>	Malformations lymphatiques kystiques
<b>Causes granulomateuses</b>	Sarcoïdose	Granulomatoses oro-faciales : syndrome de Melkersson-Rosenthal ; chéilite granulomateuse de Miescher
<b>Causes dermatologiques</b>	Dermatomyosite Lupus érythémateux <i>DRESS syndrome</i>	Syndrome du Morbihan Scléroedème de Buschke Eczéma de contact
<b>Causes diverses</b>	<i>Syndrome néphrotique</i> Parotidite Sinusite Emphysème sous cutané	Dacryocystite Ophtalmopathie basedowienne Floppy eyelid Syndrome des SAS appareillés Syndrome de Münchhausen (Kelly Jenner challenge)
<b>Œdèmes de la luette : isolés, ils ne sont pas évocateurs d'angioédèmes bradykiniques</b>		
	Reflux gastro-œsophagien Syndrome d'apnées du sommeil	Prises de toxiques : cannabis, cocaïne, alcool Urticaire physique
<b>Œdème laryngé</b>		
	Laryngite infectieuse Post-intubation	Paradoxical vocal cord movement Cordite vasculaire
<b>Œdèmes des membres</b>		
<b>Causes vasculaires</b>	Lymphœdème <i>Thrombose veineuse</i>	Malformation lymphoïde kystique



<b>Causes infectieuses</b>	<i>Dermohypodermites</i>	Filariose Envenimations
<b>Causes rhumatologiques</b>	Polyarthrite Ténosynovite	Syndrome RS3PE Scléromyxoedème Fasciite à éosinophiles de Schulmann Pseudo érysipèle (TRAPS syndrome)
<b>Douleurs abdominales</b>		
	<i>Syndrome sub-occlusif</i> <i>Causes chirurgicales</i> Syndrome de l'intestin irritable Endométriose Kystes fonctionnels de l'ovaire Subtorsion ovarienne  Chez l'enfant : <i>Invagination intestinale aiguë</i> Adénite mésentérique	Fièvre méditerranéenne familiale Sevrage en cannabis <i>Porphyrie aiguë intermittente</i> <i>Saturnisme</i> <i>Insuffisance surrénalienne aiguë</i>

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

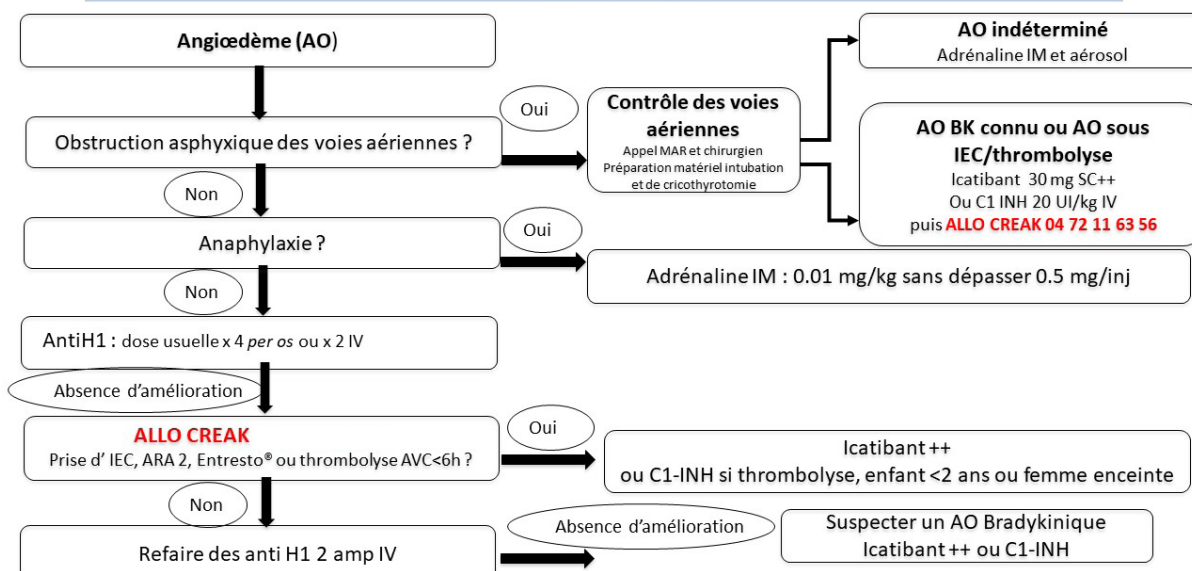
## ANNEXE 5 : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL HORS DE L'URGENCE ET EN SITUATION D'URGENCE

Le tableau, utile en dehors des situations d'urgence, présente les différences cliniques entre angioœdème bradykinique et histaminique.

La figure présente la conduite à tenir en situation d'urgence face à un angioœdème d'étiologie inconnue.

	Angioœdème histaminique	Angioœdème bradykinique
Fréquence	>90%	<1%
Terrain atopique et urticaire (dont dermatographe)	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'angioœdème	48H	2-5 jours
Efficacité des antihistaminiques au long cours à dose optimale	Oui	Non
Efficacité de l'acide tranexamique	Possible	Oui

### Conduite à tenir face à un Angioœdème d'étiologie inconnue



**Numéro d'appel du téléphone d'astreinte ALLO CREAK**

**06 74 97 36 88**

## ANNEXE 6 : PROGESTATIFS ET ANGIOÈDÈMES

Les progestatifs appartiennent à deux classes pharmacologiques : les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone ou pregnanes et les dérivés de la norméthyltestostérone ou norstéroïdes.

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 nomegestrol (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 angiœdème 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®)
- implant (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 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'angiœdème bradykinique.

**Tableau 9 : Progestatifs autorisés pour la contraception et la prophylaxie au long cours chez les femmes atteintes d'AOH**

Classe	progestatif	Nom commercial	Posologie (contraceptive et traitement AOH)
Pregnanes	chlormadinone acetate	Lutéran / chlormadinone	10 mg/jour en continu ou 21J/28
	Cyprotérone acetate	Androcur/cyproterone	Attention antiandrogène <b>N'est pas conseillé dans l'AOH</b>
	Medrogestone	Colprone 5	10 mg/jour en continu ou 2&J/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 <b>N'est pas conseillé dans l'AOH</b>
Norstéroïdes microprogestatif	Levonorgestrel	Microval	1 cp/jour en continu (30 µg)
Norstéroïdes microprogestatif	Desogestrel	Cerazette/Desopop/Desogestrel/Optimizette/Antigone/Clareal	1 cp/jour en continu (75 µg)
implant	3 céto-Desogestrel	Nexplanon/Implanon	1 implant/3 ans
IUD Norgestrel	Lévonorgestrel	Mirena/Jaydess/Kyleena	1DIU/5/3 ans
injectable	medroxy progesterone acetate	Depo Provera	1 injection/3 mois

# ANNEXE 7 : PROTOCOLE D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ

## Protocole d'Accueil Individualisé

**Nom**

**Prénom**

Régime alimentaire :

Aucune restriction alimentaire.

Pas de restriction dans les activités physiques

**En cas d'œdème des mains ou des pieds :**

Prévenir la famille

Pas de danger à ces œdèmes

**En cas d'œdème du visage.**

Prévenir la famille.

Faire une injection de Firazyr dès le début de l'œdème

**En cas d'œdème des lèvres, de gêne respiratoire, œdème de la langue, modification de la voix, salivation.**

**Appel du SAMU :** Injection de Firazyr (selon ordonnance jointe)

Transport aux urgences pédiatriques les plus proches.

Prévenir la famille

**En cas de douleur abdominale et/ou vomissements**

Prévenir la famille

Donner une dose de Doliprane selon ordonnance jointe.

Injection de Firazyr si EVA supérieure à 4

Tel urgences CREAK : 24H/24/ **06 74 97 36 88**

# ANNEXE 8 : SCORE D'ACTIVITÉ DE L'ANGIOËDÈME

## 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 œdème lors des dernières 24 heures?	non							
	oui							
 <b>Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'œdème au cours des dernières 24 heures !</b>								
A quel(s) moment(s) de la journée, ie ou les œdème(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 œdèmes (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'œdème ?	pas de restriction							
	légère restriction							
	forte restriction							
	tâches impossibles							
Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'œdème ?	aucune gêne							
	gêne légère							
	gêne moyenne							
	gêne importante							
Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'œdème ?	négligeable							
	légère							
	moyenne							
	forte							

# ANNEXE 9 : ECHELLE DE QUALITÉ DE VIE DE L'ANGIŒDÈME

## AE-QoL

### Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angiœdèmes 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					
Pour les questions suivantes, nous désirons avoir plus de détails sur les problèmes et les difficultés qui peuvent être associés à vos épisodes récurrents de gonflement (Pensez à vos 4 dernières semaines)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
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 ?					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent

<b>9. Avez-vous des problèmes de concentration ?</b>					
<b>10. Vous sentez-vous déprimé ?</b>					
<b>11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture ?</b>					
<b>12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau ?</b>					
<b>13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement ?</b>					
<b>14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente ?</b>					
<b>15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?</b>					
<b>16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état ?</b>					
<b>17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme ?</b>					

## 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 :

Document validé par ABM dans [la fiche orphanet urgences](#) : Dans l'état actuel des connaissances le don de certains organes et tissus est possible en fonction de l'évaluation de chaque cas (évaluation individuelle, clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis, cadre nosologique...).

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

De manière générale et dans l'état actuel des connaissances :

### Risque de transmission de la maladie :

Il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus ;

### Risque particulier lié à la maladie ou au traitement :

Les angioœdèmes héréditaires sont portés par un déficit en C1Inh, 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'angioœdème héréditaire, 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 :

Le don de tissus est contre-indiqué pour les angioœdèmes acquis non médicamenteux. Les tissus peuvent être proposés selon les critères habituels d'éligibilité dans tous les autres cas

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 et les sports à haut risque ne sont pas recommandés.

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



# ANNEXE 11 : RÉFÉRENCES

- Bafunno V, Firinu D, D'Apolito 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.
- 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 Venereol*. 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, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt 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, Stanger C, Lohse P, Hardt J. Antihistamine-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, 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
- Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas Management 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 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2012;129(2):308-20.
- 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, Dragun 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 Paris Fr* 1983. janv 2015;44(1):43-7.
- 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.
- 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, Sailler L, Robinson P, Launay D, Bouillet L; French Reference Centre for Angioedema (CREAK). Diagnosis and treatment of upper airway oedema caused by acute angio-oedema in the emergency department: A French consensus statement. *Eur J Emerg Med*. 2017 Oct;24(5):318-325.
- Fok JS, Katelaris CH. Angioedema masqueraders. *Clin Exp Allergy* ; 49 :1274-82
- Germanis 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: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(33):e4363.
- Gompel A. Hereditary angioedema and hormones. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 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-INH Deficiency. *J Invest 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 Pregnancy. *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. - Bradykinin-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, Smaiti 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.
- Maurer and al The international WAO/EAACI guideline for the management of Hereditary angioedema-The 2017 revision and update *Allergy* . 2018 Aug;73(8):1575-1596.
- Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HT, Mollnes TE. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. *J Intern Med*. 1996 Feb;239(2):119-30.
- 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. doi: 10.1067/mai.2000.110471.
- 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.
- 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.
- Soria A, Francès C. Urticaire : diagnostic et traitement. *Rev Med Interne*. 2014 Sep;35(9):586-94.



