

Laurence Bouillet  
Isabelle Boccon-Gibod



# L'ANGIOEDÈME HÉRÉDITAIRE

*en questions*



Centre de référence national des angioedèmes (CREAK)  
Clinique universitaire de médecine interne  
CHU de Grenoble

Édité par **Phase 5**

# L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

*en questions*



**Laurence Bouillet - Isabelle Boccon-Gibod**

Clinique universitaire de médecine interne

Centre de référence national des angioédèmes (CREAK)


CHU de Grenoble



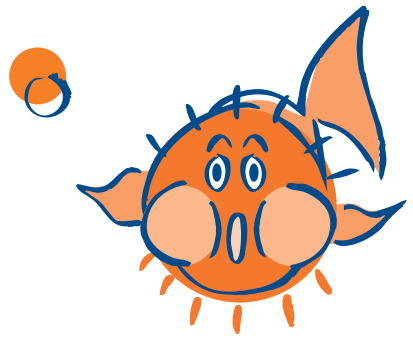


# Sommaire

○	Introduction	5
①	Qu'est-ce qu'un angioœdème ?	6
②	Angioœdème à bradykinine et angioœdème héréditaire : est-ce la même chose ?	8
③	Quand évoquer un angioœdème héréditaire ?	10
④	Les angioœdèmes héréditaires sont-ils tous liés à un déficit en C1Inh ?	12
⑤	Quel bilan faire en cas de suspicion d'angioœdème héréditaire ?	14
⑥	L'angioœdème héréditaire est-il une maladie grave ?	16
⑦	Comment traiter les crises ?	18
⑧	Quand proposer un traitement de fond ?	23

- 
- 9 Quelles sont les précautions à prendre en cas d'anesthésie ou de soins dentaires ? 28
  - 10 Comment prendre en charge les problèmes spécifiques de la femme ayant un angioedème héréditaire ? 31
  - 11 Comment éduquer les patients ? 33
  - 12 Vivre avec un angioedème héréditaire : qu'est-ce que cela veut dire ? 38

# Introduction



La pathologie d'angioœdème bradykinique fait partie du groupe des "maladies rares" et peut n'intéresser qu'un nombre limité de praticiens. Mais depuis une dizaine d'années, une dynamique associée à cette pathologie s'est développée. En 1998, la bradykinine est identifiée comme étant le médiateur clé des angioœdèmes héréditaires de type I ou II (angioœdèmes associés à un déficit en C1Inhibiteur). En 2002, un modèle animal de la maladie permet de cibler les protéines impliquées : kallibréine, bradykinine, récepteur B2 de la bradykinine.

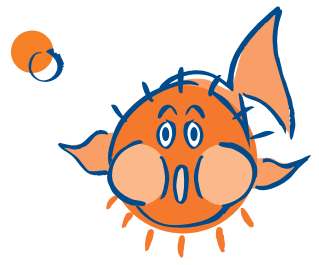
Ces découvertes permettent le développement de nouveaux médicaments dès 2004 avec de grands essais multicentriques. Ainsi, l'icatibant, antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine et le concentré de C1Inhibiteur (C1Inh) obtiennent leur AMM en France en 2009 pour le traitement des crises d'angioœdèmes héréditaires. Aux USA, l'ecallantide (inhibiteur de la kallibréine) est homologué. Sur le plan clinique, une meilleure connaissance des formes acquises d'angioœdème est progressivement obtenue.

Le risque d'angioœdème sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion est mieux identifié avec une incidence de 2 cas pour 1 000 usagers par an et une prévalence de 0,2 %. On caractérise aussi un nouveau type d'angioœdème héréditaire : le type III qui n'est pas associé à un déficit en C1Inh et qui prédomine chez la femme.

En France, le Plan Maladies Rares, mis en place par le Ministère depuis 2004, a permis de labelliser en juillet 2006, un centre national de référence sur l'angioœdème à bradykinine (le CREAK). Ce dernier a créé un véritable réseau de prise en charge diagnostique et thérapeutique à l'échelle nationale. Il permet de regrouper les praticiens compétents et motivés par cette pathologie.

Sous forme de 12 questions/réponses concises, et à la lumière des articles référencés, ce document se propose de répondre aux questions les plus fréquentes, rencontrées face à cette pathologie. Il a pour objectif d'aider le praticien à la prise en charge des patients porteurs d'angioœdème bradykinique. Un challenge que les auteurs ont voulu vous faire partager. Nous espérons sincèrement qu'il répondra à vos attentes.

*Bonne lecture et bonne pratique à tous !*



## I Qu'est-ce qu'un angioœdème ?

*L'angioœdème est un syndrome clinique. Il s'agit d'un gonflement localisé et soudain des tissus sous-cutanés (œdème hypodermique) ou sous-muqueux. Il est transitoire (quelques heures ou quelques jours) et disparaît sans séquelles. Sa couleur est en général celle de la peau ou rosée. Il est rarement accompagné de prurit mais les patients peuvent rapporter une sensation de tiraillement, de douleur, de tension voire de chaleur.*

La localisation au niveau des muqueuses digestives se traduit par des douleurs abdominales intenses associées parfois à des nausées et à des vomissements. Lors de certaines crises abdominales graves, il peut y avoir une ascite associée à une hypovolémie (avec hypotension et malaise).

La localisation laryngée fait le pronostic de la maladie. Elle se traduit initialement par une gêne, une douleur du fond de la gorge puis par une dysphonie, et une dysphagie. Lorsque la dyspnée inspiratoire apparaît, le risque d'asphyxie est important en l'absence de thérapeutique adaptée.

L'œdème de Quincke dans le langage courant correspond à un angioœdème de la face avec parfois extension au secteur ORL. Cette dénomination ne préjuge en rien de l'étiologie de l'angioœdème.

En revanche, *stricto sensu*, la maladie de Quincke est un œdème angioneurotique, maintenant appelé angioœdème bradykinique héréditaire. C'est en effet, ce médecin interniste allemand (Von Quincke) qui le premier fit une description magistrale de cette maladie en 1882. Il l'appelait alors "angionévrose" (3).

L'angioœdème est la conséquence d'un relargage brutal et localisé de peptides vasodilatateurs augmentant la perméabilité vasculaire. Il s'agit le plus souvent d'histamine et de leucotriènes dans les contextes d'allergie ou d'atopie.

Il peut s'agir plus rarement de bradykinine, un peptide libéré suite à l'activation de la voie kallibréine-kinine par le facteur Hageman (protéine clé de la phase contact de la coagulation).

La différence entre les deux types d'angioœdèmes repose essentiellement sur l'analyse clinique.

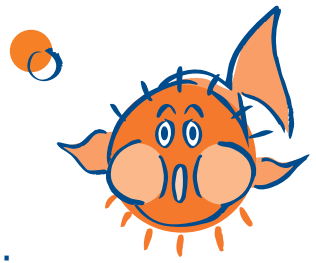
	Angioédème histaminique	Angioédème bradykinique
Durée	Quelques heures	Quelques jours
Urticaire	Concomitante ou à distance	Absente
Atteinte digestive	Exceptionnelle	Fréquente
Corticotosensibilité (1-2 mg/kg)	Bonne < 3 h	Nulle
Contexte	Atopie, prise d'AINS ou de pénicilline	Prise d'IEC, d'AAII, de pilule contraceptive, grossesses

**Tableau I :** caractéristiques cliniques différenciant les différents types d'angioedèmes (1-4) .

## ○ Références

1. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-œdema. *Br J Dermatol.* 2001; 144:708-14.
2. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues *et al.* Non allergic angioedema : role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842-856.
3. Quincke H. Concerning the acute localized oedema of the skin. *Monatsh. Prakt. Dermat.* 1882; I: 129-31.
4. Zingale L, Beltrami L, Zanichelli A *et al.* Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175:1065-70.





2

## Angioœdème à bradykinine et angioœdème héréditaire : correspondent-ils à une seule et même maladie ?

*Les angioœdèmes à bradykinine regroupent plusieurs pathologies : les angioœdèmes héréditaires, les angioœdèmes acquis, les angioœdèmes médicamenteux.*

### **Les angioœdèmes acquis peuvent être associés à un anticorps anti C1Inh (1, 2)**

Ils sont souvent associés à une dysglobulinémie monoclonale indéterminée, une hémopathie ou une maladie auto-immune. Les symptômes de la maladie associée peuvent apparaître plusieurs années après la première poussée d'angioœdème. Il faut savoir dépister régulièrement ces pathologies lorsque l'on prend en charge un angioœdème acquis.

### **Comment différencier les formes acquises ?**

Les formes acquises surviennent plus volontiers chez la personne de plus de 60 ans, sans contexte familial. Les examens biologiques montrent une baisse pondérale et fonctionnelle du C1Inh associée à une baisse du C1q qui signe la forme acquise. Le taux de C1q est normal dans les formes héréditaires. Le traitement est en priorité celui de la maladie associée qui permet alors de contrôler au mieux les angioœdèmes.

### **Les angioœdèmes médicamenteux (3, 4)**

- **La prise d'inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)** expose à un risque d'angioœdème chez 0,5 % environ des patients. Il s'agit alors d'angioœdème sévère touchant souvent la face et le secteur ORL. La survenue d'un angioœdème sous ce type de médicament impose l'arrêt définitif du médicament et l'interdiction de prise de tout médicament de la même classe. Il faut doser le C1Inh dans tous les cas car il faut éliminer un angioœdème acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la prise d'IEC. Cependant, dans la plupart des cas, les dosages sont strictement normaux.

- **Les antagonistes de l'angiotensine II (AAII)** peuvent donner aussi ce type d'effets secondaires mais avec une incidence bien moindre. La prise en charge est la même que pour les IEC. Il faut souligner que les patients ayant fait un angioedème sous IEC ont 10 % de risque de faire un angioedème sous AAII (5).

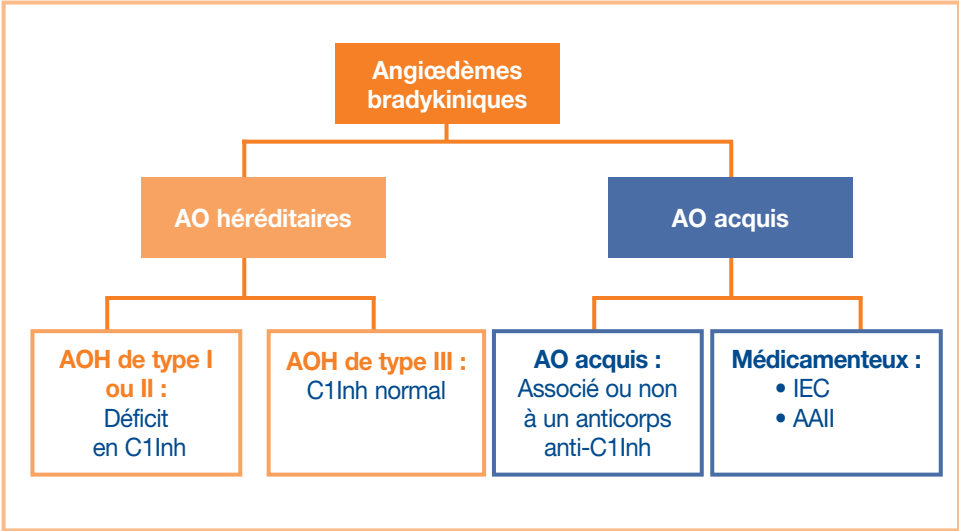
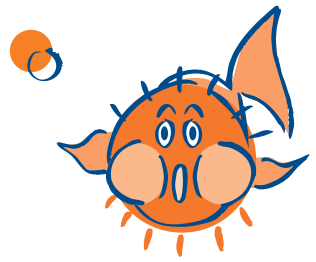


Figure 1 : Classification des AO bradykiniques.

## ○ Références

1. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema : about 18 patients. *Am J Med.* 2003; 115: 420-1.
2. Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.* 2008; 8: 156-159.
3. Vleeming W, Van Amsterdamm JG, Stricker BH *et al.* ACE inhibitor induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18:171-88.
4. Kostis JB, Packer M, Black HR *et al.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17:103-11.
5. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP *et al.* Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:495-9.



## ③ Quand évoquer un angioœdème héréditaire ?

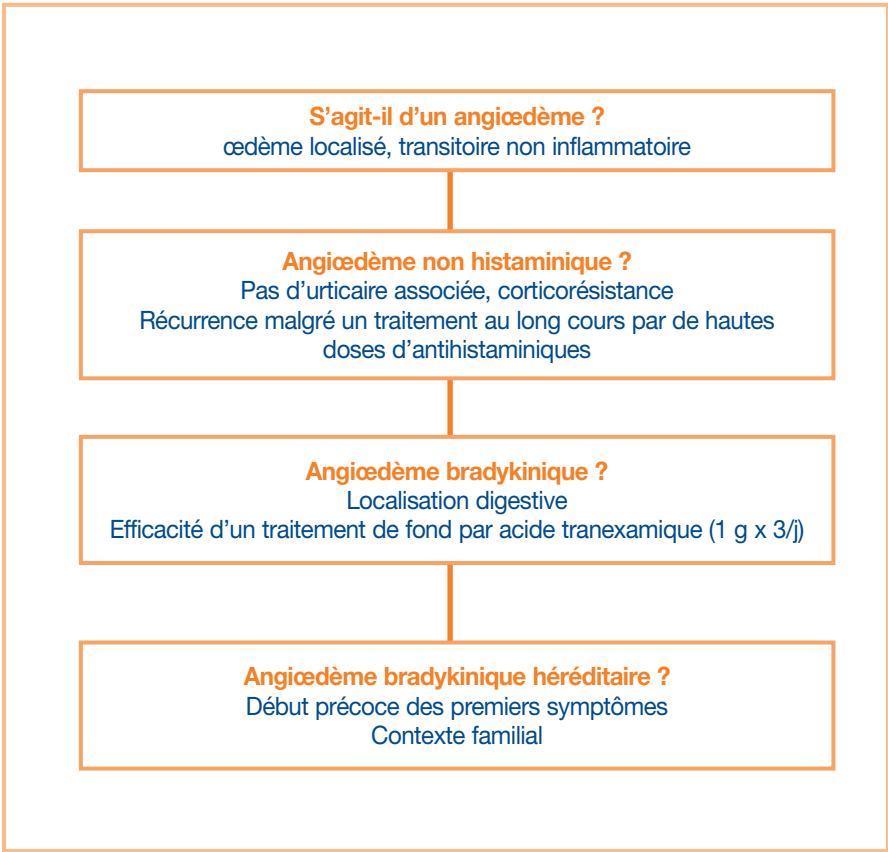
*Face à un patient qui rapporte des épisodes de gonflement, la première étape du diagnostic consiste à vérifier qu'il s'agit bien d'un angioœdème : phénomène localisé et transitoire, ne laissant pas de séquelle.*

La deuxième étape doit éliminer une origine histaminique (+/- leucotriènes) de ces angioœdèmes. Il faut rechercher la présence concomitante ou à distance d'urticaire et d'un contexte atopique. Il faut évaluer la corticosensibilité de la crise. La corticothérapie doit être d'au moins de 1 à 2 mg/kg. On juge de la réponse aux corticoïdes si l'œdème diminue dans les 3 heures qui suivent l'injection. On éliminera une cause allergique. En l'absence de cause allergique identifiée, on évaluera ensuite l'efficacité d'un traitement antihistaminique au long cours sur la survenue de nouvelles crises. Il faut parfois doubler, voire tripler les doses d'antihistaminiques au long cours pour obtenir une réponse. L'ajout d'un antileucotriène (montelukast) permet parfois de contrôler parfaitement un angioœdème histaminique idiopathique.

En cas de corticorésistance et de non réponse à un traitement antihistaminique au long cours bien conduit, un angioœdème bradykinique doit être évoqué. On recherchera alors une localisation abdominale très évocatrice de ce type de pathologies : épisodes pseudo-occlusifs très douloureux durant 48 à 72 h. On pourra évaluer l'efficacité d'un traitement au long cours par acide tranexamique (1 g x 3/j en l'absence de contre-indications) dans la prévention des crises. On recherchera un contexte familial et un début des symptômes précoces qui évoqueront un angioœdème bradykinique héréditaire.

Cependant, le contexte familial peut manquer même en présence d'un angioœdème héréditaire pour deux raisons (1, 2) :

- 15 % des patients sont totalement asymptomatiques ;
- Il existe 30 % de mutations *de novo* (existant chez le cas index et non chez ses ascendants mais pouvant être transmis à ses descendants).

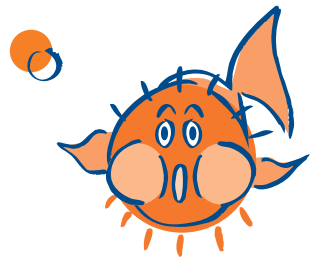


**Figure 2 :** Stratégie diagnostique face à un angioedème.



## Références

1. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1996; 334:1666-7
2. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 113: 267-274.

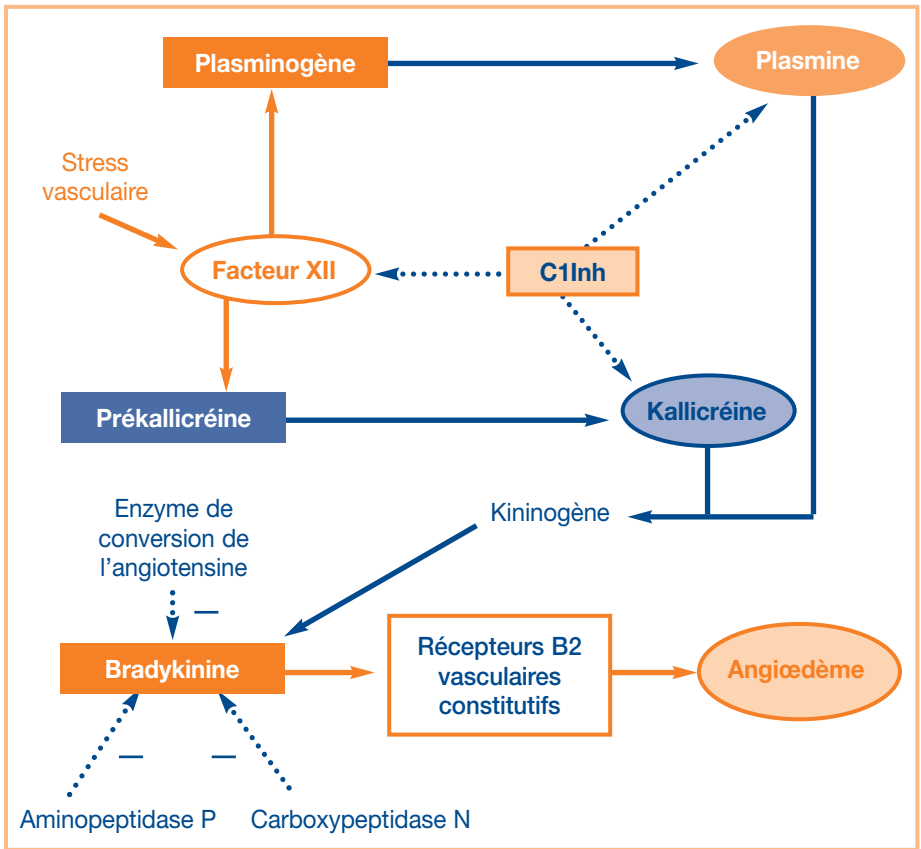


## 4 Les angioédèmes héréditaires sont-ils tous liés à un déficit en C1Inh ?

*Les angioédèmes héréditaires de types I et II sont associés à un déficit en C1Inh. Ils sont identifiés depuis 1963. Il s'agit de maladies autosomiques dominantes où les formes hétérozygotes prédominent (deux cas d'homozygotie rapportés dans le monde).*

Le type I est lié à une mutation sur le gène SERPING1 (gène du C1Inh). Cette mutation empêche la production de la protéine C1Inh. Sur le plan biologique, il y a donc un taux bas de C1Inh. Le type II est lié à une mutation transformant le C1Inh en une protéine non fonctionnelle. Il y a donc production de C1Inh (taux normal de C1Inh) mais une activité fonctionnelle de la protéine effondrée. Les types I et II ne diffèrent pas sur le plan clinique. La seule distinction est biologique.

L'AO de type III est associé à un C1Inh normal. Le taux et l'activité fonctionnelle de C1Inh sont normaux et il n'y a pas de mutation sur le gène SERPING1. Ce type d'AO est identifié depuis 2000 (1, 2). Il est lié à une augmentation de l'activité des kininogénases, les protéases qui favorisent l'apparition de la bradykinine : facteur Hageman, plasmine, kalllicréine (Figure 3). Chez 15 % des patients, on identifie une mutation gain de fonction sur le gène F12 (gène du facteur Hageman) (3, 4). Le type III prédomine chez les femmes. Les facteurs hormonaux jouent un rôle important dans ce type d'AO. En effet, les crises sont favorisées par la prise de pilules œstroprogestatives et par les grossesses.

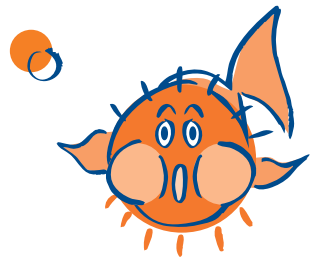


**Figure 3 :** Cascade protéolytique permettant la synthèse de bradykinine.

Les kininogénases, protéines qui permettent la synthèse de la bradykinine, sont le facteur Hageman, la kallicroïne et la plasmine. Les kininases, protéines qui dégradent la bradykinine, sont l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P, et la carboxypeptidase N. La réaction est déclenchée par l'activation du facteur Hageman suite à un stress vasculaire. Le C1Inh intervient en contrôlant l'activité des kininogénases. Il contrôle ainsi à 90 % le facteur Hageman, à 50 % la plasmine et la kallicroïne (5, 6).

## Références

1. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356: 213-7.
2. Bork K, Gul D, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol*. 2006; 154:542-5.
3. Cichon S, Martin L, Hennies HC *et al*. Identification of a missense mutation in coagulation factor XII (Hageman factor) gene in families with hereditary angioedema type III. *Am J Human Genet*. 2006; 79: 1098-104.
4. Bouillet L, Ponard D, Rousset H *et al*. A case of hereditary angioedema type III presented with C1-Inhibitor cleavage and a missense mutation in F12 gene. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 1063-65.
5. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G *et al*. The kallikrein system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci*. 2005; 99: 6-38
6. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostini A. Bradykinin and the physiopathology of angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2003; 3: 311-7.



## Quel bilan faire en cas de suspicion d'angioedème héréditaire ?

- En cas de suspicion d'angioedème héréditaire**, il faut préciser s'il y a un déficit en C1Inh associé. Il faut donc demander le dosage du taux de C1Inh et de son activité. Un dosage du C4 peut être utile. Les dosages peuvent se faire n'importe quand (en dehors ou lors d'une crise). Les résultats ne sont pas influencés par les circonstances au moment du prélèvement. Le taux de C1Inh (antigénémie) est mesuré par néphélobimétrie (normales : 210-345 mg/l). L'activité de C1Inh est évaluée par des tests enzymatiques (normales : 17,2 - 27,4 U/ml).

Les dosages du C1q et d'anticorps anti-C1Inh ne doivent être demandés qu'en cas de suspicion de forme acquise (1, 2).

- En cas de baisse des dosages du C1Inh**, il faut toujours faire un deuxième dosage afin de confirmer les résultats. En cas de normalité des dosages, il n'y a pas lieu de reconstrôler.

	Déficit en C1Inh			Pas de déficit en C1Inh	
	AOH de type I	AOH de type II	AO acquis	AOH de type III	AO médicament
Ag C1Inh	Bas < 50 %	Normal	Bas	Normal	Normal
Fonction C1Inh	Très basse < 30 %	Très basse < 30 %	Très basse < 30 %	Parfois bas 50-80 % sous pilule ou lors des grossesses mais se normalisant à l'arrêt	Normal
C1q	Normal	Normal	Bas	Normal	Normal
C4	Bas	Bas	Bas	Normal	Normal
Anticorps	Absent	Absent	Ac anti-C1Inh	Absent	Absent

**Tableau I :** Profils biologiques des différents types d'angioedème bradykinique.

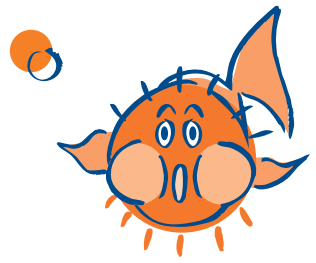
- **En cas d'angioedème héréditaire**, il faut faire une enquête familiale. En cas de déficit en C1Inh, il faut doser le C1Inh (antigénémie et activité) chez les parents du cas index puis en fonction chez les collatéraux et les descendants même s'ils ne sont pas symptomatiques (15 % des patients sont totalement asymptomatiques). Il n'y a pas lieu de rechercher la mutation sur le gène SERPING1 sauf si l'on a un doute avec une forme acquise ou un AOH de type III.
- **En cas de type III**, il faut faire une recherche de mutation sur le gène F12. Si elle existe, elle pourra être recherchée dans la famille. En son absence, il est à l'heure actuelle impossible de faire une enquête familiale biologique. L'enquête familiale ne pourra être que clinique.



## Références

1. Rosen FS, Davis AE III. Deficiencies of C1Inhibitor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:251-61.
2. Weiler CR, Van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 958-972.





## 6 L'angioœdème héréditaire est-il une maladie grave ?

*Au cours de l'histoire et de l'évolution de sa maladie, chaque patient sera, à différents moments de sa vie, exposé à des crises d'angioœdème de localisation et d'intensité différentes. Certaines le mettront particulièrement en danger : l'œdème laryngé et les crises abdominales sévères.*

### L'œdème laryngé (1-3)

- Il peut être fatal dans 25 % des cas si le patient ne bénéficie pas de traitement spécifique. Il faut souligner que les œdèmes laryngés bradykiniques sont corticorésistants.
- Il s'installe le plus souvent en quelques heures mais il est décrit des cas d'installation plus rapide. Il est donc indispensable d'injecter le traitement spécifique de toute urgence.
- Il peut apparaître à tout moment de la vie du patient.
- Un patient ayant déjà présenté un œdème laryngé est plus à risque d'en refaire un.
- Certaines situations, décrites ci-dessous, exposent davantage le sujet au risque d'œdème laryngé. Des mesures prophylactiques indispensables devront donc être mises en place en cas d'exposition du sujet à ces situations dites "à risque".

### Les crises douloureuses abdominales

Elles peuvent être responsables, si elles sont très sévères, de chocs hypovolémiques avec ascite et chute tensionnelle.

#### • L'angioœdème bradykinique est et reste aujourd'hui une maladie grave, en particulier :

- si elle n'est pas diagnostiquée, sachant qu'il y a souvent un retard de diagnostic important lié à une méconnaissance de cette maladie orpheline : le diagnostic n'est posé en moyenne que 7 à 12 ans après la première crise

(errance diagnostique de 10 ans en 2005). Très peu d'enfants sont de fait diagnostiqués à l'heure d'aujourd'hui ;

→ si le patient ne dispose pas de son traitement d'urgence à proximité en cas de crise sévère (œdème laryngé ou crise abdominale sévère) ;

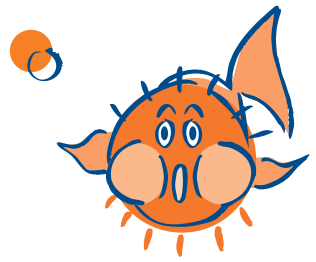
→ si le patient n'a pas connaissance de la gravité de sa maladie et des risques qu'il encourt dans certaines situations (facteurs déclenchants, situations de stress, soins dentaires, intervention chirurgicale, certains médicaments) nécessitant une prophylaxie ;

→ tant que la symptomatologie est mal contrôlée par le traitement de fond peu efficace ou mal toléré.



## Références

1. Bowen T, Cicardi M, Bork K *et al.* Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Jan;100: S30-40.
2. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 113: 267-274.
3. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M *et al.* C1inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139:379-94.



## 7 Comment traiter les crises ?

*Le traitement actuel de l'angioedème héréditaire est spécifique et ciblé grâce à la connaissance de la physiopathologie de la maladie.*

### Les traitements de crises

Nous disposons aujourd'hui de trois molécules pour le traitement des crises d'angioedème héréditaire bradykinique : l'icatibant et le concentré de C1Inh pour les crises sévères, l'acide tranexamique pour les crises modérées.

La prise en charge thérapeutique est assez empirique car il manque de grandes études contrôlées du fait de la rareté de la pathologie. Toutefois, il existe des consensus internationaux rédigés par des groupes d'experts (1-5). Les angioedèmes héréditaires de type III étant de découverte plus récente que les types I et II, il existe encore peu de données sur le traitement de ces derniers. À partir des données de la littérature, nous ferons donc la distinction entre le traitement des AOH de types I et II et des AOH de type III.

#### • Pour les AOH de types I et II

→ *L'acide alpha aminocaproïque (antifibrinolytique)*

Il a montré son efficacité tout d'abord comme traitement de fond dans une étude contre placebo en 1972 (6). En France, nous utilisons un autre antifibrinolytique : l'acide tranexamique. Il est proposé en première intention compte tenu de sa bonne tolérance (7). Il présente aussi une efficacité certaine en cas de crise où il peut être donné par voie orale ou intraveineuse à la dose d'un gramme toutes les quatre heures pendant au moins 24 heures (10 mg/kg/6 h chez l'enfant). L'administration doit être très précoce car si l'œdème est déjà installé, son efficacité peut-être diminuée. Les contre-indications sont les situations à risque de thromboses artérielles et veineuses. Il peut être utilisé chez la femme enceinte (8).

### → *Le concentré de C1Inh*

Il s'agit d'un produit stable dérivé du sang. En 20 ans d'utilisation clinique et plus de 400 000 patients traités dans le monde, aucun cas de séroconversion virale n'a été rapporté. Les principales indications du concentré de C1Inh sont les crises graves (œdèmes laryngés, crises abdominales sévères) et la prophylaxie (préparation en vue d'une intervention chirurgicale urgente). Il a obtenu son AMM en 2009 grâce à l'étude IMPACT. Il est administré en intraveineux, à la dose de 20 U/kg. La réponse est rapide dès la 20<sup>e</sup> minute ; les crises laryngées disparaissent totalement en 15,3 h +/- 9,3 h (vs 100,8 h +/- 26,2 h sans traitement) (9). Il est recommandé que les patients à risque (ayant des œdèmes fréquents, ayant fait un œdème laryngé ou faisant des œdèmes de la face) en disposent à domicile (rétrocession hospitalière).

### → *L'icatibant*

C'est un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine, il s'agit d'une nouvelle alternative thérapeutique évaluée depuis 2004. Le produit s'utilise à la dose de 30 mg en injection sous-cutanée (seringue préremplie de 3 ml).

Bork *et al.* ont reporté les données du traitement de 20 crises chez 15 patients (10). Le délai du début de l'amélioration des crises était en moyenne de 0,45-0,58 h et celui de disparition complète des symptômes de 4 heures. Son efficacité a été confirmée dans une étude de phase III (FAST 2).

L'icatibant a été utilisé chez plus de 1 022 patients. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté, aucune réaction allergique ni anaphylactique. L'AMM a été obtenue en France en juillet 2008 pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire (associé à un déficit en C1Inh). Tout patient à risque doit pouvoir en disposer à domicile. Pour l'instant, le traitement n'est pas indiqué chez l'enfant ni chez la femme enceinte.

## • **Pour les AOH de type III**

→ Peu de données publiées sont disponibles à l'heure actuelle pour guider la prescription (3). L'acide tranexamique est indiscutablement efficace en cas de crise (un gramme toutes les quatre heures) et en traitement de fond (un gramme trois fois par jour en général).

→ Le concentré de C1Inh est utile dans les crises graves (douleurs abdominales graves, œdèmes laryngés) (11).

→ L'icatibant s'avère aussi efficace : nous venons de publier les cas de 3 femmes ayant répondu positivement à ce traitement (12).

## En synthèse

→ Les traitements de crise utilisés pour les angioœdèmes bradykiniques sont les mêmes que ce soit pour les types I, II ou III.

→ Le traitement des crises sévères repose sur l'administration en urgence de concentré de C1Inh en IV lente à la dose de 20 U/kg ou d'icatibant (antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine) à la dose de 30 mg en sous-cutanée.

→ Il est recommandé que le patient y associe le traitement par acide tranexamique suivant la posologie de traitement de crise.

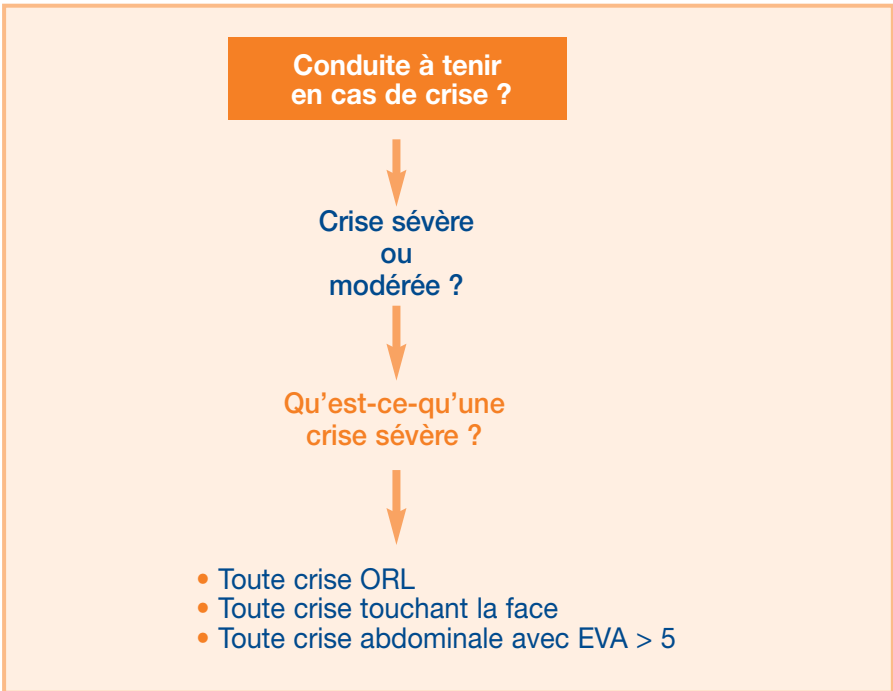
→ Le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranexamique à la dose de 1 à 2 g toutes les 4 heures.

→ Il est indispensable que tout patient ait son traitement de crise sévère sur lui ou à proximité.

## En pratique

Le patient doit bien connaître ses traitements de crise et savoir identifier rapidement les crises sévères qui peuvent mettre en jeu son pronostic vital. Il doit distinguer 2 types de crise : les crises modérées et les crises sévères.

- **En synthèse :** Conduite à tenir en cas de crise sévère/modérée (Fiches 1 et 2).



**Fiche 1 :** Conduite à tenir en cas de crise sévère.

EVA : Evaluation visuelle analogique (de la douleur)

**Conduite à tenir  
en cas de crise sévère**

Administration **le plus tôt** possible de

**30 mg d'icatibant en sous-cutanée**

**ou**

**20 U/kg de concentré de C1Inh en IVL**

- + **Acide tranexamique** : 1-2 g toutes les 4 heures *per os* pendant 48 heures
- + **Thérapeutiques non spécifiques** : anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques...

**Fiche 1 (suite)** : Conduite à tenir en cas de crise sévère.

- En cas d'efficacité insuffisante, l'injection d'icatibant peut être renouvelée 6 h après, avec un maximum de 3 injections à 6 h d'intervalle pendant 24 h. Un maximum de 8 injections par mois est cependant recommandé.
- Pour le concentré de C1Inh, l'injection peut être également renouvelée 1 h après si besoin.

**Conduite à tenir  
en cas de crise  
non sévère**

- **Acide tranexamique** :  
1-2 g toutes les 4 heures *per os* pendant 48 h ou IVL
- **Thérapeutiques non spécifiques** :  
anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques...

**Fiche 2** : Conduite à tenir en cas de crise non sévère.



## Références

1. Bowen T, Cicardi M, Bork K *et al.* Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Jan;100: S30-40.
2. Bouillet L, Drouet C, Ponard D, Massot C. Intérêt diagnostic et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioedèmes non histaminiques. *Rev Med Int.* 2004 ; 25: 924-926.
3. Bouillet L, Ponard D, Rousset H *et al.* A case of hereditary angioedema type III presented with C1-Inhibitor cleavage and a missense mutation in F12 gene. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 1063-65.
4. 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; 343: 1286-9.
5. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M *et al.* C1inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139:379-94.
6. Frank MM, Sargent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med.* 1972 ;286: 808-12.
7. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972; 287:452-4.
8. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost.* 1993;70:238-40.
9. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161:714-8.
10. Bork K, Frank J, Grundt B *et al.* Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119: 1497-503.
11. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, *et al.* Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. *Mayo Clin Proc.* 1973; 48:340-8.
12. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D *et al.* Bradykinin receptor 2 antagonist (Icatibant) improves hereditary angioedema (HAE) type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; *on press.*



## Quand proposer un traitement de fond ?

*Compte-tenu de la mise en jeu du pronostic vital du patient lors de crises sévères, notamment d'œdème laryngé, il est essentiel de limiter la survenue de ces crises chez les patients "à risque".*

*L'indication d'instauration d'un traitement de fond a donc été définie sur les critères suivants (1) :*

- *lorsque le patient présente au moins une crise sévère par mois ;*
- *lorsqu'il est limité ou gêné dans sa vie quotidienne au moins 5 jours par mois ;*
- *lorsqu'il a déjà présenté un épisode d'œdème laryngé ;*
- *dans les cas où le patient ne dispose pas sur lui ou à proximité de traitement spécifique d'urgence pour les crises sévères (Tableau I).*

*Le traitement de fond repose sur 2 molécules : l'acide tranexamique et le danazol (Tableau II).*

### Quand penser au traitement de fond ?

#### Indications pour l'administration d'un traitement de fond dans l'AOH

- Épisode sévère > 1 par mois
- limité ou gêné à cause de la maladie > 5 jours/mois
- Historique d'œdème laryngé
- Absence de traitement spécifique d'urgence à proximité

**Tableau I :** Critères d'indication d'instauration d'un traitement de fond.



### Conduite à tenir pour un traitement de fond

- **Acide tranexamique :**  
en première intention car bien toléré : 1 g x 3 fois/j.
- Si insuffisant, on rajoute **danazol** : 200 mg tous les 2 jours ou tous les jours.
- Si insuffisant, ou contre-indication, ou intolérance au danazol, traitement de fond par **concentré de C1Inh** : 1 500 - 2 000 U en 2 fois par semaine.

**Tableau II :** Stratégie thérapeutique de l'angioœdème héréditaire/traitements de fond.

### Pour les AOH de types I et II

#### • **L'acide tranexamique**

Il est proposé en traitement de fond : il permet une nette diminution de la fréquence et de l'intensité des crises (2). On le prescrit à la dose d'un gramme trois fois par jour chez l'adulte (30-50 mg/kg/j en trois fois chez l'enfant). En cas de traitement de fond, il est recommandé une surveillance annuelle hépatique (enzymes hépatiques) et ophtalmologique (fond d'œil) (Tableau III).

### Surveillance des traitements de fond

- **Acide tranexamique**  
Surveillance annuelle hépatique (dosage des enzymes hépatiques)  
Examen ophtalmique (fond d'œil) (1 fois/an)  
Faire une fenêtre thérapeutique en cas de situations à haut risque thromboembolique
- **Danazol**  
Enzymes et échographie hépatiques (1 fois/an)  
Bilan lipidique (1 fois/an)

**Tableau III :** Surveillance des traitements de fond.

Les contre-indications sont les situations à risque de thrombose artérielles et veineuses. Il est conseillé de faire une fenêtre thérapeutique en cas de situation à haut risque thromboembolique. En traitement de fond, il peut aussi être utilisé chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse. Il est déconseillé de l'utiliser dans les 8 premiers jours du *postpartum*.

- **Le danazol**

Il a montré son efficacité dans l'AOH de types I et II dans une étude en double aveugle contre placebo en 1976 (3). Il augmente la synthèse hépatique du C1Inh et du C4. À la dose de 600 mg/j, le taux de C1Inh peut s'élever à plus de 50 % du taux normal. Cependant, c'est un androgène et il est mal toléré ; ses effets secondaires pour la plupart dose-dépendants sont particulièrement marqués chez la femme. Il n'est pas recommandé chez l'enfant ni chez la femme enceinte. Il est responsable de prise de poids, d'hyperpilosité, de modifications de la voix, d'anomalies de cycles menstruels, d'hypertension artérielle, d'acné, de diabète, de dyslipidémie. Il peut être responsable d'hépatites, d'adénomes hépatiques, voire d'hépatocarcinomes (4). Tout traitement au long cours impose une surveillance biologique et radiologique du foie ainsi que du bilan lipidique (5) (Tableau III).

Il est utilisé en traitement de fond à la plus petite dose efficace (de 50 mg à 200 mg/j). L'adaptation de la dose doit se faire en fonction de la clinique et en aucun cas en fonction des dosages biologiques. La dose minimale cliniquement efficace doit toujours être recherchée.

- **Le concentré de C1Inh**

Dans de rares cas, il peut être proposé en traitement de fond à la dose de 1 500 à 2 000 U en 2 fois par semaine.

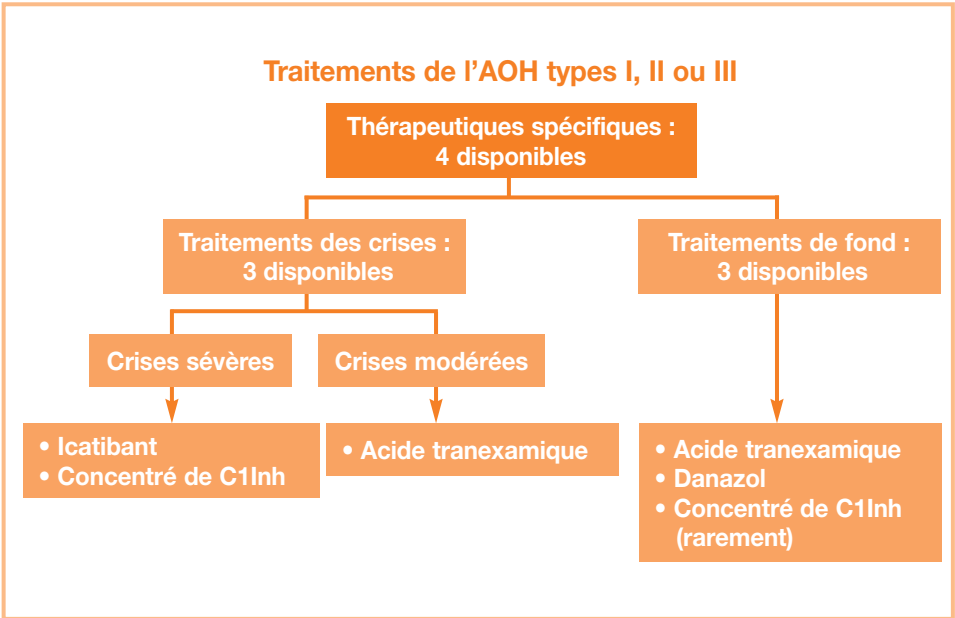
### **Pour les AOH de type III**

- **L'acide tranexamique** est indiscutablement efficace en traitement de fond à la dose d'un gramme trois fois par jour en général.

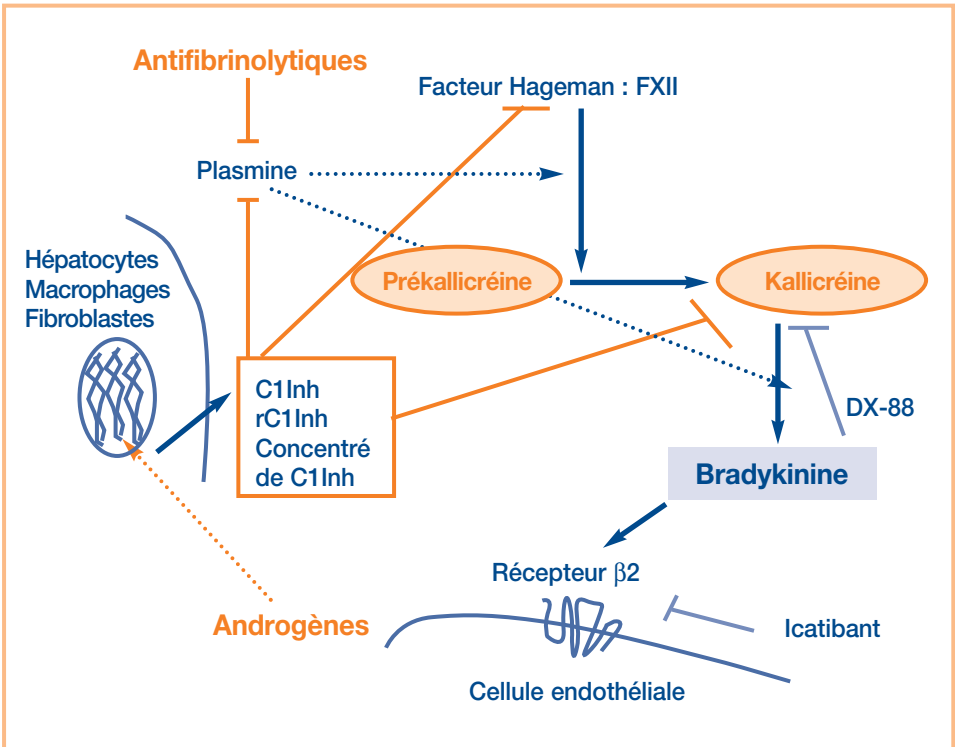
- **Le danazol** pourrait être efficace ; il semblerait qu'il augmente le catabolisme de la bradykinine en augmentant la synthèse de l'APP (6-7).

### **En synthèse**

Pour le traitement de la pathologie d'angioœdème bradykinique, nous disposons donc de 4 principaux traitements spécifiques liés à la physiopathologie de la maladie.



**Tableau IV :** Les quatre principaux traitements disponibles.



**Figure 4 :** Modes principaux d'action des traitements actuels de l'angioœdème bradykinique.

### Traitement au long cours

- **Première intention**  
Acide tranexamique  
30-40 mg/kg/j en 3 prises  
(max : 3/jour)
  - **Deuxième intention**  
Danazol  
50 mg/j puis 1 jour/2 si possible  
selon la réponse clinique
- !!** Attention aux effets endocriniens et métaboliques chez l'enfant

### Traitement des crises

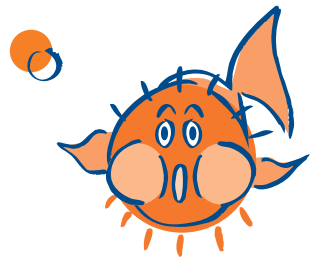
- **Traitement des crises sévères**  
Concentré de C1Inh 20 U/kg en IVL
- **Traitement des crises modérées**  
Acide tranexamique le plus tôt possible 10 mg/kg/6 h pendant 24 heures
- **Traitement prophylactique en vue d'une intervention**
  - Danazol : 5 mg/kg par jour à commencer 7 jours avant et à poursuivre 3 jours après
  - Concentré de C1Inh : 2 heures avant le début de l'intervention 20 U/kg

**Tableau VI :** Traitement chez l'enfant (Boyle RJ et al. *Allergy Immunol*, 2005).



### Références

1. Temiño VM, Peebles RS Jr. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med.* 2008;121(4):282-286.
2. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972; 287:452-4.
3. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Franck MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976 Dec 23;295(26):1444-8.
4. Crampon D, Barnoud R, Durand M et al. Danazol therapy: an unusual etiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1998; 29: 1035-6
5. Széplaki G, Varga L, Valentin S et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 864-9.
6. Herrmann G, Schneider L, Krieg T et al. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). *Br J Dermatol.* 2004;150:157-8.
7. Drouet C, Moreau ME, Robillard J et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 12.



## 9 Quelles sont les précautions à prendre en cas d'anesthésie ou de soins dentaires ?

*Il faut insister sur le fait que toute intervention, en particulier avec anesthésie générale et intubation, mais aussi tout soin dentaire peuvent être un facteur déclenchant de crise sévère et en particulier d'œdème laryngé.*

Le patient doit donc être correctement informé de ces situations "à risque" auxquelles il sera certainement exposé et de la nécessité des mesures de prophylaxie, qu'il lui faudra suivre (Tableau I) ou mettre en place avec les professionnels de santé (Fiche 1 d'éducation thérapeutique).

### CAT face à une ITV urgente

**Concentré de C1Inh :  
20 U/Kg en IVL  
au moment de l'induction  
de l'anesthésie**

### CAT pour une ITV programmée (et tout soin dentaire)

- **Danazol** : 600 mg/j à commencer 7-10 jours avant le geste et à poursuivre 5 jours après.  
→ si possible, faire un dosage fonctionnel du C1Inh  
→ ITV ou soin dentaire possible si activité de C1Inh > 50 % des valeurs normales
- **Concentré de C1Inh** doit être présent dans la salle d'anesthésie

**Tableau I :** Conduite à tenir (CAT) en cas d'intervention programmée, en cas de soins dentaires et d'intervention en urgence.

- **Un traitement prophylactique est nécessaire** pour prévenir tout œdème laryngé ou crise sévère qui pourraient être déclenchés au cours de l'anesthésie ou de soins dentaires, particulièrement à risque chez le patient porteur de cette pathologie.

## Conduite à tenir en cas d'intervention ou pour tout soin dentaire

### Non programmée

#### Vous devez prévenir :

- l'anesthésiste et recevoir du concentré de C1-inhibiteur 20 U/kg en intraveineux au moment de l'induction de l'anesthésie.

### Programmée

Il est recommandé d'appeler auparavant votre médecin référent

Mais vous devez prendre :

- du danazol : 600 mg/j à commencer 7 jours avant l'intervention et à poursuivre 5 jours après ;
- du concentré de C1-inhibiteur devra être présent dans la salle d'anesthésie ou sur le lieu d'intervention.

**Fiche 1 :** Éducation thérapeutique "Conduite à tenir en cas d'intervention ou de soins dentaires".

→ Nous disposons actuellement de 2 molécules pour le traitement prophylactique : le danazol pour les angioœdèmes héréditaires de types I et II et le concentré de C1 Inhibiteur pour tous les types d'angioœdèmes héréditaires.

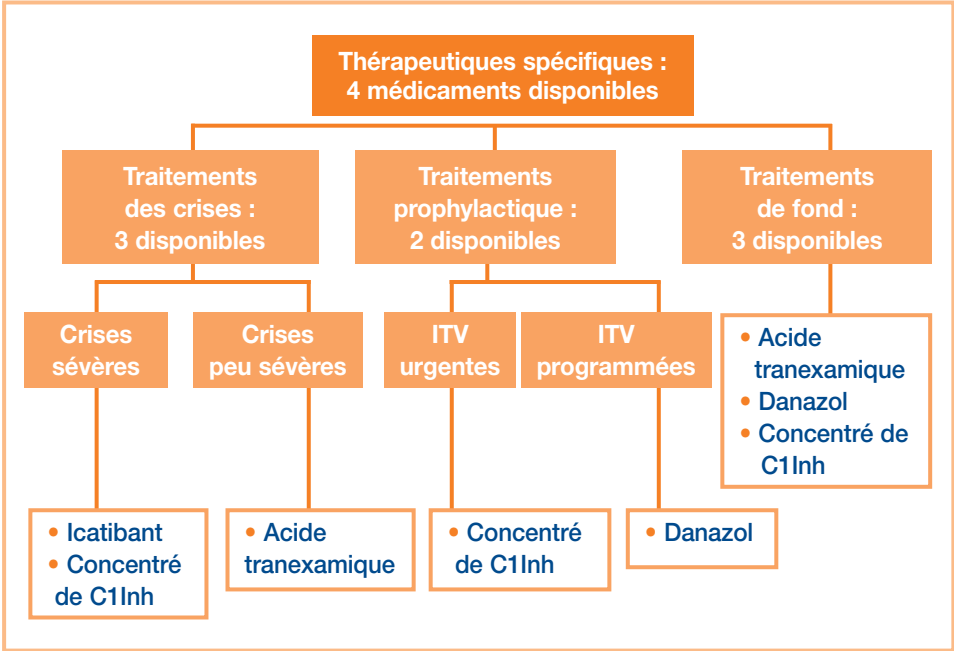
→ Il consiste pour les interventions programmées, à la prise de danazol 600 mg par jour 7 à 10 jours avant l'intervention à poursuivre 5 jours après.

→ Pour les interventions en urgence, une injection de 20 U/Kg de concentré de C1Inhibiteur en IML une heure avant l'intervention est préconisée.

→ Dans tous les cas, il est indispensable que le patient ait aussi sur lui son traitement d'urgence (C1 Inhibiteur ou icatibant), et/ou sur le lieu même d'intervention à dose suffisante pour faire face à un éventuel œdème laryngé à traiter en urgence.

Ceci étant dit, nous devons bien reconnaître que la prophylaxie concernant ces patients reste insuffisante et qu'il nous faut mieux faire et nous y atteler dans les années à venir.

Pour cela, nous nous efforçons aujourd’hui d’informer les professionnels, en particulier dans le cadre du Centre de Référence National de l’angioœdème (CREAK) et de développer des consultations d’éducation thérapeutique à cet effet avec le travail d’une infirmière d’éducation thérapeutique au sein du centre de référence.



**Tableau III :** *Tableau récapitulatif des traitements de l’angioœdème bradykinique héréditaire.*



10

## Comment prendre en charge les problèmes spécifiques de la femme ayant un angioedème héréditaire ?

*Les séries publiées d'angioedème héréditaire rapportent une prédominance féminine (64-57,5 %) qui ne peut s'expliquer par la génétique puisque les angioedèmes héréditaires sont de transmission autosomique dominante (1, 2). La prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que les femmes sont plus symptomatiques que les hommes. Le Pr Bork a montré que les femmes faisaient plus de crise que les hommes ( $p < 0,02$ ). Les facteurs hormonaux jouent un rôle important dans le déclenchement ou l'aggravation de la maladie chez les femmes. Ainsi, 57 % des femmes rapportent que la puberté les a aggravées. Chaque étape de la vie d'une femme peut donc modifier sa pathologie.*

### La contraception

Les pilules œstroprogestatives aggravent les symptômes chez 80 % des femmes. Ce type de pilule est donc non indiqué chez les femmes ayant un angioedème héréditaire. On doit leur proposer une **pilule progestative** (micro- ou macrodosée).

Le stérilet est une bonne alternative et est très bien toléré en général.

### Les grossesses

La fertilité et le taux de fausses couches spontanées sont identiques à ceux de la population générale. Dans 1/3 des cas, la grossesse aggrave la pathologie mais dans 1/3 des cas elle l'améliore.

Pendant la grossesse, le traitement de fond par acide tranexamique peut être poursuivi (3). Le traitement par danazol doit, en revanche, être arrêté. Le traitement des crises graves repose sur le concentré de C1Inh.

### L'accouchement dépend du déroulement de la grossesse

Si la patiente a eu une aggravation de sa pathologie avec des crises graves fréquentes, il faut préparer l'accouchement avec du concentré de C1Inh (20 U/Kg).



Si la pathologie a été peu sévère, on n'a pas besoin de traitement prophylactique par concentré de C1Inh. Celui-ci doit en revanche être à disposition dans la salle d'accouchement en cas de besoin.

La péridurale est autorisée et même vivement conseillée. Le taux de césariennes n'est pas plus élevé chez ces patientes que celui de la population générale.

## L'allaitement

Il n'y a pas de problème à allaiter. Il faut en revanche éviter la prise d'acide tranexamique ou de danazol qui passent dans le lait maternel. Pour la même raison, on évitera l'icatibant et on utilisera seulement le concentré de C1Inh pour le traitement des crises graves.

## La ménopause

La ménopause ne modifie pas la maladie pour la majorité des patientes (55 %). Un tiers est aggravé alors que seulement 13 % sont améliorés.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause doit être évité du fait de l'apport d'œstrogènes qui peut aggraver la pathologie.

## Cancers du sein

Il n'y a pas plus de cancers du sein chez ces patientes que dans la population générale. Le tamoxifène doit être évité car il pourrait aggraver la pathologie.



## Références

1. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I *et al.* Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obst Gynecol.* 2008, 11: 484e1-e4.
2. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C *et al.* Type III Hereditary angioedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy, on press.*
3. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost.* 1993;70:238-40.



## II Comment éduquer les patients ?

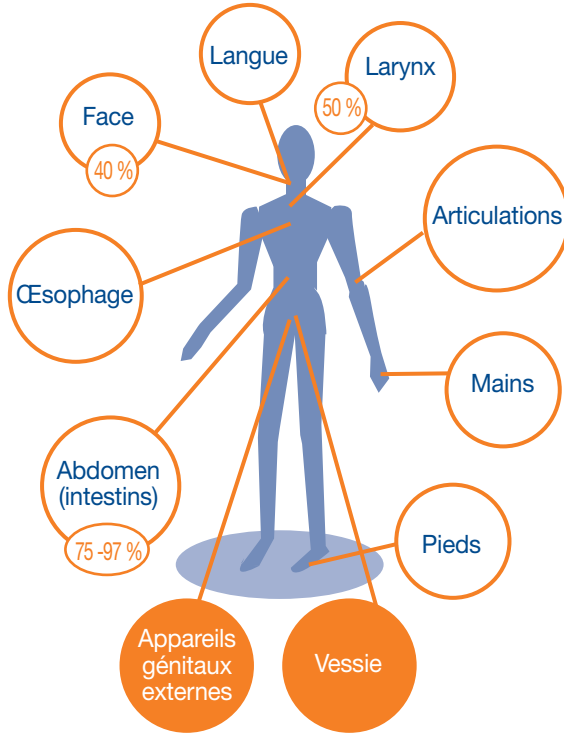
*Pour une meilleure prise en charge des patients, il est indispensable que ces derniers et leur entourage puissent bénéficier d'informations claires et précises concernant la maladie. Ces informations et conseils pratiques devront être réitérés, autant que nécessaire et au moins annuellement pour s'assurer d'une bonne compréhension des informations données auprès du patient et de ses proches.*

*Une écoute attentive des besoins et des difficultés du patient lors de ces consultations est bien évidemment essentielle pour apporter une réponse adaptée au mieux à la situation de chacun.*

*En effet, compte-tenu du risque de crises sévères, laryngées en particulier, mettant en jeu le pronostic vital du patient, c'est le patient lui-même, voire son entourage le plus proche, qui devra faire face à l'urgence thérapeutique en attendant la prise en charge des professionnels de santé. Par ailleurs, comme c'est souvent le cas des maladies orphelines, la pathologie est peu connue et l'hésitation des professionnels peut retarder la prise en charge et représenter une perte de chance pour le patient.*

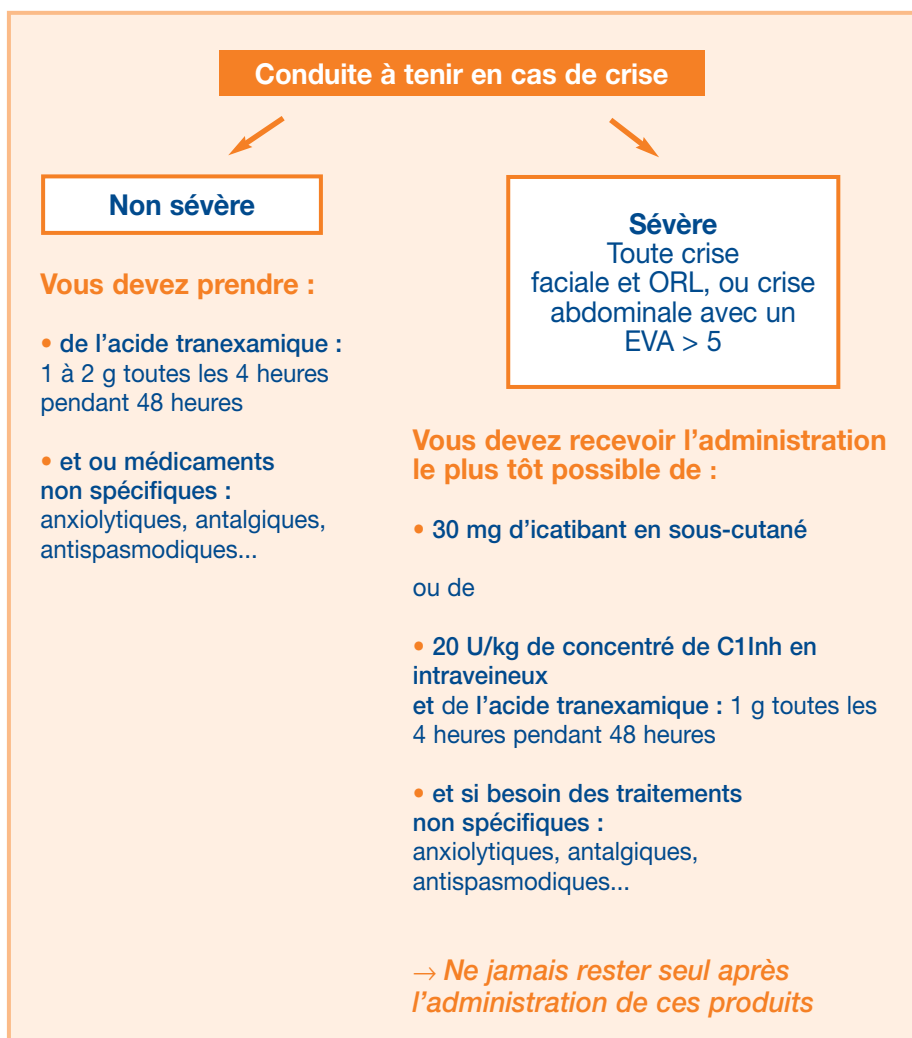
- **Il est tout d'abord indispensable que le patient apprenne à connaître sa maladie.** En effet, d'un individu à l'autre les crises peuvent être très différentes mais chez un même individu, elles se reproduisent souvent au même endroit. La localisation des œdèmes est très variée : les membres, la sphère ORL (risque vital), la sphère digestive (la crise ressemble alors à une urgence chirurgicale), etc (Fiche 1). Ces œdèmes apparaissent suite à un traumatisme ou à un stress même minime. Ils ne cèdent pas sous corticoïdes ni sous anti-histaminiques. Le tableau clinique peut être très différent d'un patient à l'autre même s'ils sont tous de la même famille.
- **Pour cela, un temps de consultation supplémentaire pour une "éducation thérapeutique" des patients et de leurs familles doit être mis en place.**

## Les crises d'angioœdème peuvent avoir des localisations multiples



**Fiche 1** : Éducation thérapeutique “Localisations des crises d'angioœdème”.

- **Le patient doit savoir reconnaître les crises modérées des crises sévères** (œdème laryngé, de la face, du cou, de la langue, ORL) car ces crises peuvent engager son pronostic vital et nécessitent un traitement spécifique adapté (Fiche 2).
- **Le patient doit connaître son traitement de crise sévère**, l'avoir sur lui ou à proximité. S'il le désire, il pourra se familiariser lors de la consultation avec le matériel d'injection (la seringue préremplie pour l'icatibant par voie sous-cutanée ou le kit d'injection en IML du concentré de C1Inh). Un membre de son entourage proche pouvant aussi être concerné par l'urgence thérapeutique, il lui sera alors proposé d'assister à cette partie de la consultation.



**Fiche 2 :** Éducation thérapeutique “Conduite à tenir en cas de crise”.

À défaut d'un personnel médical disponible rapidement en cas d'œdème laryngé ou de crise abdominale sévère, un gain de temps salutaire pourra ainsi être obtenu entre le début de la crise et l'injection du traitement. Nous insistons sur le fait qu'en cas d'auto-administration, le patient ne doit pas rester seul. Une surveillance médicale doit être assurée au plus vite jusqu'à l'amélioration notable du patient.

- **Le patient doit savoir identifier les facteurs déclenchants et les situations à risque** (Fiche 3).

### Certains facteurs peuvent favoriser vos crises

- **Modifications hormonales**  
(pilule, grossesse, menstruations...) :  
sur 66 % des patientes, 1 sur 2 verra ses symptômes s'aggraver après la puberté.
- **Traumatismes même minimes**  
Bicyclette, dactylographie.
- **Intervention chirurgicale urgente ou non**
- **Stress, fatigue**  
Examen, mariage...
- **Infection ORL**
- **Soins dentaires**

**Fiche 3 :** *Education thérapeutique "Facteurs déclenchants et situations "à risque" des crises d'angioedème".*

- **Il doit connaître la nécessité de mesures de prophylaxie avant tout soin dentaire ou geste chirurgical.**
- **Le patient doit connaître les médicaments contre-indiqués :** dextrans, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste de l'angiotensine II (sartans), acétate de cyprotérone, les pilules œstroprogestatives en général sont à éviter et il faut leur préférer les pilules macroprogestatives.
- **Le patient doit toujours avoir sur lui sa carte de soins et d'urgence pour pouvoir la présenter à tout professionnel de santé le prenant en charge.**

### Gestion de l'urgence thérapeutique

- S'assurer que le patient à risque dispose à domicile et/ou à proximité de concentré de C1Inh ou d'icatibant à dose suffisante pour traiter en urgence un œdème laryngé.
- Identifier les événements déclenchants et les situations à risque.
- Connaître les médicaments contre-indiqués, à éviter : pilule œstroprogestatives, IEC, AAIL...
- Pour les plus jeunes, mettre en place un PAI au niveau des établissements scolaires et des structures d'accueil de l'enfant.
- délivrance et utilisation de la carte de soins et d'urgence des patients adultes ou enfants porteurs d'angioœdème héréditaire.

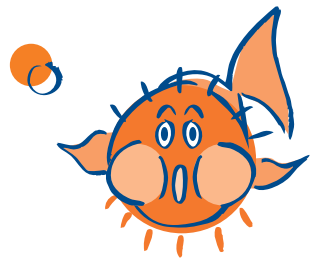
**Fiche 4** : Éducation thérapeutique "Gestion de l'urgence thérapeutique".

### Importance de la prophylaxie

- Le patient doit être informé des risques liés à sa maladie et identifier les situations à risque.
- Il doit savoir qu'un traitement prophylactique est nécessaire avant toute intervention chirurgicale programmée, soins dentaires, accouchement ou intervention en urgence.
- **Le patient doit avoir identifié les professionnels de santé responsables du suivi de sa pathologie et de sa prise en charge. Il doit assister à une consultation régulière, au minimum annuelle, d'un spécialiste référent de la pathologie.**
- Enquête et prise en charge familiale : un dépistage des sujets même asymptomatiques doit être proposé. Une enquête familiale clinique, biologique et génétique doit être réalisée autant que possible. Le diagnostic peut être confirmé, dans certains cas, dès les 6 premiers mois de l'enfant.

**Fiche 5** : Éducation thérapeutique "Importance de la prophylaxie".

**Pour conclure**, nous développons aujourd'hui dans le cadre du centre de référence national de l'angioœdème (CREAK) dont le site promoteur se trouve sur Grenoble, des consultations d'éducation thérapeutique (ET) avec une infirmière coordonnatrice d'ET attachée au centre.



## 12 Vivre avec un angioœdème héréditaire : qu'est-ce que cela veut dire ?

Avant tout, il s'agit d'une pathologie bien spécifique dont je rappelle quelques points clés :

- l'angioœdème bradykinique héréditaire est une maladie chronique, dont l'évolution clinique est capricieuse, difficilement prévisible, ponctuée d'épisodes de crises d'angioœdèmes de sévérité variable, et de périodes asymptomatiques ;
- au cours de la vie du patient, l'expression clinique de sa maladie pourra être très différente, avec des crises variant en fréquence, en intensité et en sévérité ;
- quel que soit le type d'angioœdème héréditaire (types I, II ou III), la sévérité de la maladie est aussi très variable d'un patient à l'autre. Certains ont leur pronostic vital très souvent menacé, d'autres resteront asymptomatiques toute leur vie (porteurs sains) ;
- c'est une pathologie de l'adulte et de l'enfant. L'âge moyen des crises est de 10 ans, mais certains patients ont présenté leur première crise après 40 ans.

*Des symptômes versatiles qui font passer le patient en crise de l'état de bien-être à un état de "mal-être", très "déformé", très "douloureux" ou très "angoissant"...*

### Très déformé...

- Les localisations des angioœdèmes sont diverses et variables (Fiche 5, p. 37).
- Plusieurs œdèmes peuvent arriver en même temps à différents endroits. L'angioœdème peut toucher n'importe quelle partie du corps mais il existe souvent une zone de prédilection pour chaque patient.
- Les œdèmes peuvent être précédés par un rash réticulaire.

### Très douloureux...

- L'œdème touche fréquemment la sphère digestive : 93,3 % des patients font au moins une crise abdominale dans leur vie (1).
- Les crises abdominales correspondent à des tableaux pseudo-occlusifs avec douleur intense, vomissements et diarrhées. Elles durent en moyenne 48 à 72 heures. Une ascite peut être retrouvée ainsi qu'une hémococoncentration qui est un marqueur de gravité. De véritables chocs hypovolémiques ont été décrits en association à ces œdèmes abdominaux.

Chez un quart des patients, les crises abdominales sont les premiers symptômes de la maladie. Elles peuvent précéder les premières crises d'œdèmes périphériques, parfois de plusieurs années (8 ans en moyenne) (1).

### **Très angoissant...**

- 75 % des sujets auront au moins une fois dans leur vie un œdème laryngé.
- La localisation laryngée menace le pronostic vital. Avant l'ère des traitements, un tiers des patients décédaient avant l'âge de 50 ans (2). Le risque de décès par œdème laryngé est de 25 % si l'on n'administre pas le traitement adapté à cette maladie.

### **D'autres symptômes sont possibles...**

- Céphalées, signes urinaires (cystalgies, rétention aiguë d'urine...), douleur thoracique, arthralgies des ceintures... (3).

### **Une pathologie "susceptible" ou un patient "sensible" ?**

- Certains patients identifient des facteurs déclenchants : stress émotionnel, traumatisme physique, fatigue, pilule œstroprogestative, médicaments (IEC, sartans).
- Les crises sont influencées par les modifications hormonales chez la femme (grossesses, menstruations, prise d'œstroprogestatifs) (3).
- Certaines situations sont à risque (interventions chirurgicales, soins dentaires) et le patient doit connaître les mesures de prophylaxie à prendre pour limiter le risque d'œdème laryngé et de crise abdominale sévère.

### **L'épée de Damoclès : l'œdème laryngé ou la crise abdominale sévère... cela signifie un patient informé et équipé !**

- En raison du risque d'œdème laryngé mettant en jeu le pronostic vital, le patient doit accepter d'avoir constamment sur lui ou à proximité le traitement d'urgence spécifique.
- Lors des voyages à l'étranger, le patient doit emporter le produit avec lui. Il doit avoir sur lui sa carte de soins et d'urgence qu'il pourra présenter à tout personnel médical le prenant en charge.

### **Un suivi régulier, une contrainte nécessaire**

- Il est indispensable d'être suivi au moins annuellement par un spécialiste référent de la pathologie afin de suivre l'évolution de la maladie et de déterminer la prise en charge thérapeutique (traitement de fond, traitement de crise et traitement prophylactique). Une consultation d'éducation thérapeutique est indispensable pour que le patient apprenne à connaître sa pathologie et se familiarise avec le traitement d'urgence.

### **Pour les femmes**

La grossesse nécessite une surveillance rapprochée, sachant que 1/3 des grossesses s'aggrave, 1/3 s'améliore et le dernier tiers est d'évolution stable.



## Pour les enfants

- Un dépistage est proposé dès l'âge de 6 mois pour les AOH par déficit en C1 Inhibiteur (types I et II). Il consiste en un dosage biologique pondéral et fonctionnel de C1 Inhibiteur.
- Le suivi annuel par un pédiatre référent est essentiel pour l'enfant et pour ses parents.
- La nécessité d'informer le médecin scolaire tout en préservant le secret médical reste indispensable pour la bonne intégration de l'enfant dans la classe et vis-à-vis des enseignants. La mise en place de PAI dans les structures d'accueil de l'enfant doit être réalisée dès que possible avec le médecin et l'infirmière scolaire pour que le traitement d'urgence soit disponible en cas de crises sévères.

## Pour tous

- Les patients bénéficient d'une prise en charge à 100 % pour cette pathologie "maladie rare" dans le cadre de l'ALD (hors liste).
- Ils devront effectuer des examens biologiques de surveillance annuelle des traitements de fond. Dans certains cas, et en fonction des signes cliniques, un bilan biologique complémentaire peut être nécessaire au cours du suivi de la pathologie.

## En terme d'hospitalisation, d'altération de la qualité de vie sociale et professionnelle

- 14 à 34 % des patients ont eu une laparotomie blanche pour une crise douloureuse abdominale, mimant une urgence chirurgicale.
- Presque 1 patient sur 2 sera hospitalisé au moins une fois pour une crise d'angioedème.
- Jusqu'à 144 jours par an d'indisposition (selon les patients) responsables d'absentéisme professionnel et de syndrome dépressif.
- Cette pathologie peut être très invalidante à certaines périodes de vie autant sur le plan personnel, familial, social et professionnel.

***D'où la nécessité pour le patient de bénéficier d'un traitement de fond autant que faire se peut !***



## Références

1. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1Inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1-9.
2. Rosen FS, Davis AE III. Deficiencies of C1Inhibitor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:251-61.
3. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 113: 267-274.