

Sommaire

Introduction	13
Partie 1 : la maladie	14
A. Généralités	14
I. Définition d'un angio-œdème	14
II. Classification des différents angio-œdèmes.....	15
1) L'angio-œdème histaminique.....	15
a) L'angio-œdème allergique	16
b) L'angio-œdème récurrent idiopathique	16
2) L'Angio-œdème bradykinique	17
3) L'angio-œdème sous anti-inflammatoires non stéroïdiens	17
4) L'Angio-œdème physique et cholinergique.....	19
5) Le syndrome de Gleich	20
6) La vascularite urticarienne hypocomplémentémique de MacDuffie ou syndrome de MacDuffi	20
B. L'Angio-œdème bradykinique	21
I. Définition	21
II. Historique.....	22
III. La bradykinine	23
1) Définition	23
2) La biosynthèse et la dégradation de la bradykinine	23
3) Les récepteurs de la bradykinine.....	24
4) Les effets biologiques de la bradykinine.....	25
IV. Classification.....	25
V. L'Angio-œdème héréditaire de type I et II.....	26
1) Définitions.....	26
2) Le C1-inhibiteur.....	27
a) Définition	27
b) Le système du complément : la voie classique et rôle du C1-inhibiteur	28
c) Le système kallicroïne-kinine : la voie des kinines et rôle du C1-inhibiteur.....	30
d) Les systèmes de la coagulation (le système contact) et de la fibrinolyse et rôle du C1-inhibiteur	33
3) La prévalence	35
4) La physiopathologie.....	35
5) Une origine génétique	37

6)	Les symptômes.....	37
7)	Au niveau biologique.....	39
7)	Les facteurs déclenchants.....	40
8)	Le traitement	40
VI.	L'Angio-œdème héréditaire de type III	41
1)	Définition	41
2)	Au niveau biologique	42
3)	Le traitement	42
VII.	L'Angio-œdème acquis.....	43
1)	Définition	43
2)	Les symptômes.....	43
3)	Au niveau biologique.....	43
4)	Le traitement	43
VIII.	L'Angio-œdème médicamenteux.....	44
1)	Définition	44
2)	Les symptômes.....	44
3)	Le système Rénine-Angiotensine.....	45
4)	Mode d'action des IEC	46
5)	Mode d'action des SARTANS.....	47
6)	Epidémiologie	47
7)	Au niveau biologique	48
8)	Le traitement	48
IX.	La démarche diagnostique.....	48
	Partie 2: les traitements et protocoles de soins pour l'angio-œdème héréditaire	52
A.	<i>Les médicaments</i>	54
I.	Historique.....	54
II.	Les médicaments utilisés pour le traitement des crises aiguës.....	55
1)	Le Béринert®	55
a)	Présentation	55
b)	Indication.....	55
c)	Propriétés pharmacologiques.....	55
d)	Administration.....	56
e)	Précaution d'emploi	56
f)	Contre-indications	56

g)	Grossesse et allaitement	56
h)	Effets secondaires	57
2)	Cinryze®	57
a)	Présentation	57
b)	Indication	57
c)	Propriétés pharmacologiques	58
d)	Administration	58
e)	Précaution d'emploi	58
f)	Contre-indications	58
g)	Grossesse et allaitement	58
h)	Effets secondaires	59
3)	Le Ruconest®	59
a)	Présentation	59
b)	Indication	59
c)	Propriétés pharmacologiques	60
d)	Administration	60
e)	Précaution d'emploi	60
f)	Contre-indications	60
g)	Grossesse et allaitement	60
h)	Effets secondaires	61
4)	Le Firazyr®	61
a)	Présentation	61
b)	Indication	62
c)	Propriétés pharmacologiques	62
d)	Administration	62
e)	Contre-indications	62
f)	Grossesse et allaitement	62
g)	Effets secondaires	63
III.	Les médicaments utilisés pour le traitement des crises modérées et en traitement de fond	63
1)	L'Exacyl®	63
a)	Présentation	63
b)	Indications	63
c)	Propriétés pharmacologiques	64
d)	Administration	64

e)	Précaution d'emploi	64
f)	Contre-indications	64
g)	Grossesse et allaitement	65
h)	Effets secondaires.....	65
2)	Le Danatrol®	66
a)	Présentation	66
b)	Indications	66
c)	Propriétés pharmacologiques.....	66
d)	Administration.....	66
e)	Précaution d'emploi	67
f)	Contre-indications	67
g)	Interaction médicamenteuse	67
h)	Grossesse et allaitement	68
i)	Effets secondaires.....	68
IV.	Les nouvelles molécules	69
1)	Ecallantide.....	69
2)	Cetor®.....	69
B.	<i>Les protocoles de soins</i>	69
I.	Traitement des crises chez l'adulte	69
1)	Traitement des crises modérées	69
2)	Traitement des crises sévères	70
3)	Traitement de fond.....	71
II.	Traitement des crises chez l'enfant	71
1)	Traitement des crises modérées	71
2)	Traitement des crises sévères	72
3)	Traitement de fond.....	72
III.	Traitement chez la femme enceinte.....	72
1)	Traitement des crises modérées	72
2)	Traitement des crises sévères	72
3)	Traitement de fond.....	73
4)	Traitement préventif pour l'accouchement	73
IV.	Traitement prophylactique	73
1)	Chez l'adulte	73
a)	En cas d'intervention en urgence	73

b) En cas d'intervention programmée (non urgente) et soins dentaires.....	74
2) Chez l'enfant	74
a) En cas d'intervention urgente.....	74
b) En cas d'intervention programmée (non urgente) et soins dentaires.....	74
Partie 3 : les améliorations dans la prise en charge des patients atteints d'angio-œdèmes	
héréditaires	75
A. <i>Au niveau national</i>	75
I. Le plan national maladies rares 2011-2014	75
II. Le CREAK.....	77
III. Les associations de malades.....	78
1) AMSAO	78
2) HAEL	79
B. <i>Au niveau du centre hospitalier du Mans (CHM)</i>	80
I. Protocole thérapeutique et liste des patients traités au CHM.....	80
1) Le protocole thérapeutique.....	80
2) Le listing des patients traités au CHM	80
II. Questionnaire pour les patients	81
1) Le questionnaire destiné aux patients	81
a) Matériel et méthode.....	81
b) Résultats et discussion.....	81
2) L'éducation thérapeutique du patient (ETP).....	83
III. Questionnaire pharmaciens	84
1) Le questionnaire destiné aux pharmaciens.....	84
a) Matériel et méthode.....	84
b) Résultats et discussion.....	85
2) La plaquette destinée aux pharmaciens.....	86
Conclusion.....	86
Annexes.....	88
Bibliographie.....	112

Introduction

L'angio-œdème héréditaire fait partie des angio-œdèmes bradykiniques. Il s'agit d'une maladie rare qui touche environ 1000 personnes en France. Cette maladie se manifeste par des crises aiguës d'œdèmes c'est-à-dire par l'apparition d'un gonflement transitoire au niveau des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. Ces crises sont imprévisibles et peuvent être très graves si elles touchent la sphère respiratoire. Il s'agit d'une maladie d'origine génétique: elle est associée à une anomalie sur le gène du C1-inhibiteur qui entraîne un déficit en C1-inhibiteur. Ce déficit entraîne une activation non contrôlée du système contact de la coagulation et de la voie classique du complément, aboutissant à la production excessive de bradykinine.

Ce travail est divisé en trois parties. La première partie est consacrée à la description de la maladie : généralités sur les angio-œdèmes, classification des angio-œdèmes, classifications des angio-œdèmes à bradykinines, physiopathologie de l'angio-œdème héréditaire, démarche diagnostique...

La seconde partie aborde les traitements utilisés dans cette pathologie. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie, cependant les traitements existants permettent de traiter les crises ou de les éviter. Il est primordial que les patients connaissent la maladie et soient capables de gérer les crises pour pouvoir les traiter le plus rapidement possible. Des protocoles de soins ont été mis en place par des médecins spécialistes de la maladie.

La dernière partie est dédiée aux mesures visant à améliorer la prise en charge des patients au niveau national et sur le Centre Hospitalier du Mans (CHM). La mise en place de deux plans nationaux maladies rares par le gouvernement a permis la création du CREAK : Centre national de Référence des Angio-œdèmes à Kinines. Ce centre a permis d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette maladie sur tout le territoire français. Durant la cinquième année de pharmacie, j'ai effectué une partie de mon stage dans le service de Dermatologie du CHM. Cet hôpital fait partie des centres partenaires du CREAK. Afin d'améliorer d'avantage la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire, plusieurs mesures ont été mises en place : réalisation d'un listing des patients atteints de la maladie et suivis à l'hôpital, mise en place d'un protocole thérapeutique, réalisation d'un questionnaire à l'attention des malades et un autre à l'attention des pharmaciens d'officine, réalisation d'une plaquette explicative pour les pharmaciens d'officine. Ces mesures ont été supervisées par le Docteur Maillard (médecin référent de l'angio-œdème héréditaire sur l'hôpital).

Partie 1 : la maladie

A. Généralités

I. Définition d'un angio-œdème [1], [2], [3], [4], [5], [6]

L'angio-œdème a été décrit pour la première fois en 1882 par le Docteur Von Quincke d'où son nom : œdème de Quincke.

Le terme d'angio-œdème provient du grec : *angieon* qui signifie vaisseau et *oidema* qui correspond à tumeur.

L'angio-œdème est un syndrome clinique correspondant à un gonflement des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux (voies respiratoires et tube digestif). Ce gonflement est localisé (les mains, le visage...) et déformant. Il est d'apparition soudaine. Il s'installe généralement en quelques minutes ou en quelques heures et disparaît plus ou moins rapidement en fonction du type d'angio-œdème (en vingt-quatre heures et jusqu'à cinq jours selon les cas). Il provoque ni coloration de la peau ni prurit ni desquamation. Cependant, il peut être douloureux. Bien que transitoire et n'entraînant aucune séquelle, il peut être récidivant. Le pronostic vital peut être engagé s'il touche la sphère ORL (oreilles, nez, pharynx et larynx) et en l'absence de traitement approprié, on estime le risque de décès à environ 25%.

Il peut s'accompagner d'urticaire : papules circonscrites à bordures surélevées, érythémateuses et de centres blanchâtres qui touchent uniquement la portion superficielle du derme.

Cet œdème est dû à une augmentation rapide et localisée de la perméabilité capillaire sous l'influence de peptides vasodilatateurs (histamine, bradykinine, leucotriènes).

II. Classification des différents angio-œdèmes [1], [4], [5], [6]

Les angio-œdèmes peuvent être divisés en deux grands groupes, selon le médiateur responsable de l'œdème :

- Les angio-œdèmes histaminiques : ils sont souvent associés à de l'urticaire et sont en général dus à une libération d'histamine.
- Les angio-œdèmes bradykiniques (dont les angio-œdèmes héréditaires) : il n'y a pas présence d'urticaire et ils sont généralement dus à une libération de bradykinine.

Les angio-œdèmes peuvent être présents dans un certain nombre de pathologies. Les principales étiologies d'angio-œdèmes sont :

- Angio-œdèmes histaminiques :
 - Angio-œdèmes allergiques
 - Angio-œdèmes récurrents idiopathiques
- Angio-œdèmes bradykiniques
- Angio-œdèmes secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Angio-œdèmes physiques et cholinergiques
- Syndrome de Gleich
- Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie ou syndrome de MacDuffie

D'après une étude italienne les deux angio-œdèmes les plus fréquents sont : les angio-œdèmes histaminiques (environ 49% des angio-œdèmes) et les angio-œdèmes bradykiniques (environ 41% des angio-œdèmes).

1) L'angio-œdème histaminique [1], [4], [5], [6]

Les angio-œdèmes histaminiques sont les angio-œdèmes les plus fréquents et les plus connus.

Il est le plus souvent associé à une urticaire. Ils disparaissent rapidement, en vingt-quatre heures à quarante-huit heures maximum.

Il existe un contexte atopique, c'est-à-dire une prédisposition personnelle et/ou familiale d'origine génétique à produire, de manière excessive, des immunoglobulines E (IgE) lors de l'exposition à des allergènes environnementaux (acariens, poils ou salive d'animaux, pollens,

aliments, poussière...). L'atopie peut se manifester sous différentes formes : eczéma atopique, rhinite allergique, urticaire, asthme allergique.

Les angio-œdèmes histaminiques sont corticosensibles et ne récidivent pas sous traitement anti-histaminique de longue durée.

a) **L'angio-œdème allergique**

Il est souvent accompagné d'une urticaire et peut parfois être associé à un bronchospasme¹ ou un choc anaphylactique².

Ce type d'angio-œdème apparaît assez rapidement après contact avec l'agent allergisant (en une à deux heures). Le médiateur responsable est l'histamine. La réaction survient après un premier contact avec l'allergène. La réexposition à l'allergène entraîne la fixation du complexe immunoglobuline E-allergène aux mastocytes, provoquant ainsi la dégranulation des mastocytes qui libèrent l'histamine.

Les allergènes responsables de la réaction allergique ont des origines diverses : les aliments comme les noix ou les fruits de mer, le latex, les médicaments comme les pénicillines, les piqûres d'hyménoptères (abeilles, guêpes)...

L'interrogatoire est essentiel pour aider à identifier la cause de l'angio-œdème. Il peut être difficile d'identifier l'allergène à cause des réactions croisées. Les tests cutanés (intradermoréactions) peuvent aider au diagnostic.

Le traitement de crise est l'administration d'anti-histaminiques seuls si on a uniquement une atteinte cutanée ou associés à des corticoïdes et/ou de l'adrénaline en cas d'atteinte laryngée. Le traitement de fond est l'éviction de l'allergène ou un traitement par anti-histaminiques de longue durée si l'éviction de l'allergène est impossible.

b) **L'angio-œdème récurrent idiopathique**

Ce sont des angio-œdèmes récidivants dont la cause reste indéterminée malgré une recherche approfondie. Ce diagnostic d'exclusion est retenu lorsqu'un patient présente au minimum

¹ **Bronchospasme** : contraction provoquée par des spasmes des muscles lisses de la paroi des bronches, se traduisant par une difficulté à respirer [8].

² **Choc anaphylactique** : réaction allergique grave, d'apparition brutale, pouvant engager le pronostic vital. Les symptômes sont : urticaire généralisée, nausées, vomissements, diarrhées, pâleur, extrémités froides et cyanosées, chute de tension, augmentation du rythme cardiaque, difficulté respiratoire, pouvant aller jusqu'à une perte de connaissance [9], [6].

trois épisodes d'angio-œdèmes sur une période de six mois à un an et sans cause identifiée. Il est parfois accompagné d'une urticaire chronique idiopathique.

On estime qu'il représente 30 à 50% des angio-œdèmes histaminiques.

Une origine auto-immune est suspectée : des anticorps anti-Ig E ou anti-récepteurs Ig E responsables de la dégranulation des mastocytes sont retrouvés dans 20 à 30% des cas.

Le traitement de crise et de fond est le même que celui de l'angio-œdème allergique : traitement par anti-histaminiques. Dans les formes résistantes à un traitement anti-histaminique, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés : des corticoïdes, la Ciclosporine ou le Méthotrexate.

2) L'Angio-œdème bradykinique

Voir partie B.

3) L'angio-œdème sous anti-inflammatoires non stéroïdiens [1], [5], [10], [11]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX), enzymes qui permettent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines.

L'acide arachidonique possède deux voies métaboliques : la voie de la lipo-oxygénase (aboutissant à la formation de leucotriènes) et celle des cyclo-oxygénases (aboutissant à la formation de prostaglandines).

Les cyclo-oxygénases sont présentes dans l'organisme sous deux iso-formes (Figure n°1) :

- La cyclo-oxygénase-1 ou COX-1 est physiologiquement présente dans la plupart des tissus, et induit la production de prostaglandines physiologiques. Elle fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques (agrégation plaquettaire, protection de la muqueuse gastro-duodénale, régulation du flux sanguin rénal). L'inhibition de cette cyclo-oxygénase par les AINS est responsable des effets indésirables des AINS.
- La cyclo-oxygénase-2 ou COX-2 n'est pas physiologiquement présente dans les tissus, elle est synthétisée lors de phénomènes inflammatoires. Elle permet la synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires (fièvre, douleur, vasodilatation). L'inhibition de cette cyclo-oxygénase par les AINS est responsable des effets bénéfiques des AINS.

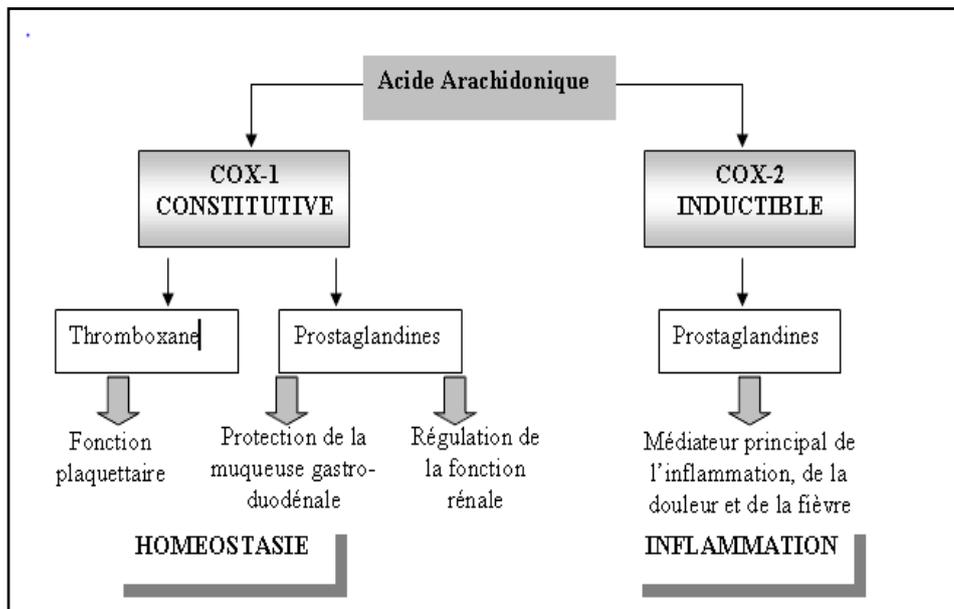


Figure n°1 : rôle des cyclo-oxygénases [11].

L'angio-œdème sous AINS est une réaction pseudo-allergique due à l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 par les AINS non-sélectifs avec effet anti-COX-1 et anti-COX-2. Le blocage de la voie de la cyclo-oxygénase entraîne une augmentation du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la lipo-oxygénase, provoquant l'augmentation de la synthèse de leucotriènes (substances pro-inflammatoires augmentant la perméabilité vasculaire) responsables de la formation de l'œdème (Figure n°2).

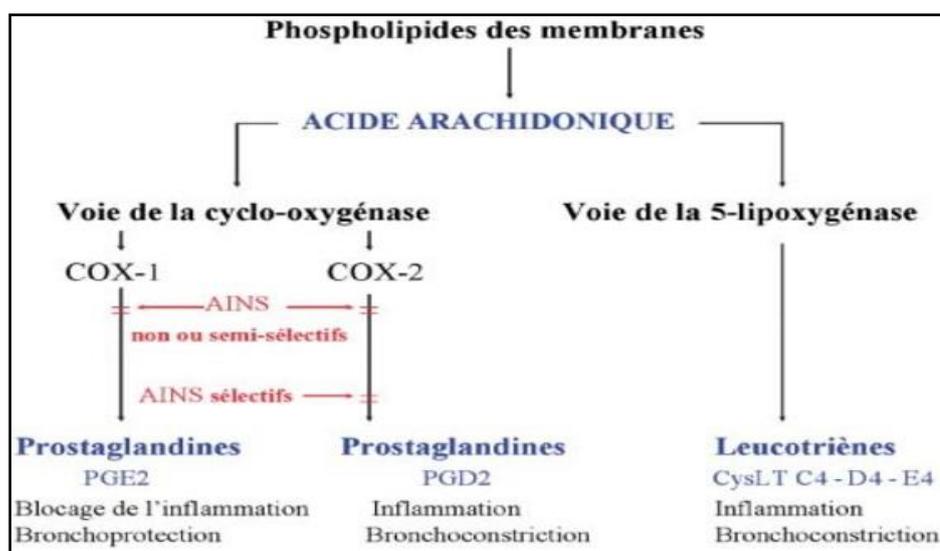


Figure n°2 : mode d'action des AINS [10].

C'est l'interrogatoire du patient (les antécédents médicaux, les traitements suivis...) qui permet de poser le diagnostic.

Le traitement consiste à l'arrêt et à la contre-indication des AINS (Tableau n°1). Les AINS anti-COX-2 sélectifs ne sont pas contre-indiqués mais ils devront être utilisés avec prudence (réalisation d'un test de provocation).

Dénomination internationale commune	Nom commercial	Famille	Sélectivité (anti-COX-1 et/ou anti-COX-2)
Ibuprofène	Advil®, Nurofen®, Antarène®, Spifen®, Brufen®	<i>Acides arylcarboxyliques</i>	Anti-COX-1 et anti-COX-2
Kétoprofène	Toprec®, Profénid®, Bi-profénid®, Ketum®		
Fénoprofène	Nalgésic®		
Diclofénac	Voltarène®, Xenid®, Flector®, Artotec®		
Naproxène	Apranax®, Naprosyne®		
Acéclofénac	Cartrex®		
Nabumétone	Nabucox®		
Etodolac	Lodine®		
Flurbiprofène	Cébutid®, Antadys®		
Acide tiaprofénique	Flanid®, Surgam®		
Acide méfénamique	Ponstyl®		
Acide niflumique	Nifluril®		
Sulindac	Arthrocline®	<i>Indoliques</i>	
Indométacine	Indocid®, Chrono-indocid®		
Célécoxib	Célébrex®	<i>Coxibs</i>	Anti-COX-2
Etoricoxib	Arcoxia®		
Meloxicam	Mobic®	<i>Oxicams</i>	Anti-COX-1 et anti-COX-2
Piroxicam	Feldène®, Brexin®		
Ténoxicaam	Tilcotil®		

Tableau n°1 : Liste des AINS commercialisés en France [12].

4) L'Angio-œdème physique et cholinergique [1], [5]

Cet angio-œdème est associé à une urticaire, et est déclenché par différents facteurs : le froid, la pression, le soleil (= *angio-œdème physique*) ou suite à un effort (= *angio-œdème cholinergique*). Les mécanismes mis en jeu dans ces angio-œdèmes ne sont pas encore connus.

Le diagnostic est confirmé grâce à un test de provocation. Ce test consiste à exposer l'organisme à la substance suspecte en doses croissantes. Il est réalisé en milieu hospitalier.

Le traitement consiste en l'éviction du facteur déclenchant et dans certains cas à une désensibilisation. Un traitement anti-histaminique peut être efficace en cas d'angio-œdème physique provoqué par le froid.

5) Le syndrome de Gleich [1], [5]

Il s'agit d'une pathologie très rare (une quarantaine de cas ont été décrits dans la littérature), qui associe un angio-œdème et une hyper-éosinophilie. Il s'accompagne souvent de fièvre, de plaques d'urticaires, d'arthralgies, d'une prise de poids et d'une élévation des immunoglobulines M (Ig M). La rémission est complète entre les crises d'angio-œdèmes.

Une biopsie de la peau peut être réalisée afin de retrouver des infiltrats éosinophiliques.

Cet angio-œdème est très sensible aux corticoïdes et permet de confirmer le diagnostic.

6) La vascularite urticarienne hypocomplémentémique de MacDuffie ou syndrome de MacDuffie [1], [13]

Il s'agit d'une forme rare d'angio-œdème par acquisition d'anticorps anti-C1q. Il est fréquemment associé à de l'urticaire, des arthrites ou des arthralgies. Il peut y avoir également une atteinte rénale, pulmonaire ou oculaire. Il est fréquemment diagnostiqué dans un contexte de lupus.

Le diagnostic repose sur un abaissement du taux de C1q par la présence d'anticorps anti-C1q, souvent associé à une consommation excessive de la voie classique du complément (diminution du taux de C4) et à une baisse du taux de C1-inhibiteur. Une biopsie de la peau peut être réalisée afin de retrouver une vascularite leucocytoclasique (lésions inflammatoires des parois artérielles liées à la présence d'infiltrats inflammatoires constitués de polynucléaires neutrophiles leucocytoclasiques).

Cette maladie répond très bien aux corticoïdes.

B. L'Angio-œdème bradykinique

I. Définition [1], [2], [5], [6], [14]

L'Angio-œdème bradykinique est une maladie caractérisée par des œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux. Ils présentent un aspect blanc, mou et non prurigineux (Photos n°1 et 2). Il n'y a pas présence d'urticaire lors des crises. Ces œdèmes sont isolés et transitoires. Ils ont la particularité d'être récidivants et imprévisibles. Ils durent deux à cinq jours et disparaissent sans laisser de séquelles.

L'atteinte abdominale est fréquente et douloureuse, elle se présente comme un syndrome pseudo-occlusif et est parfois associée à une ascite (accumulation de liquide dans la cavité du péritonéale) et à une hypovolémie (hypotension et malaise).

L'atteinte laryngée permet de faire le diagnostic de la maladie. Elle se traduit d'abord par une gêne ou une douleur au fond de la gorge, puis par une dysphonie³ et une dysphagie⁴. Elle peut évoluer jusqu'à une dyspnée respiratoire⁵. Dans ce cas, le pronostic vital est engagé car il y a un risque d'asphyxie.

Ces œdèmes ne répondent pas à un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques.

Ce type d'angio-œdème est provoqué par la présence d'un peptide vasodilatateur, la bradykinine, présent brutalement dans l'organisme en quantité importante.

Il existe plusieurs synonymes pour désigner cette maladie : Angio-œdème non histaminique, Œdème angioneurotique (OAN).



Photos n°1 et 2 : Angio-œdème bradykinique de la main et de la face [14].

³ **Dysphonie** : difficulté à parler et à émettre des sons. La voix est trop aiguë, trop grave, rauque, enrouée et parfois complètement éteinte (aphonie) [15].

⁴ **Dysphagie** : trouble de la déglutition caractérisé par une sensation de gêne ou de blocage, ressentie au moment de l'alimentation, lors du passage des aliments de la bouche vers l'estomac [16].

⁵ **Dyspnée respiratoire** : gêne respiratoire, se traduisant par une difficulté à respirer. Elle s'accompagne souvent d'une sensation d'oppression, d'angoisse [17].

II. Historique [4], [18], [19]

1882 : première description clinique de l'angio-œdème par Von Quincke (médecin allemand).

1888 : Sir William Osler (médecin canadien) publie les premiers cas de décès dus à des angio-œdèmes et constate le cas où plusieurs membres d'une même famille présentent des angio-œdèmes : il invente donc le terme d' « œdème angioneurotique héréditaire ».

1917 : Crowder et Crowder montrent que l'angio-œdème héréditaire est transmis sur un mode autosomique dominant.

1963 : Donaldson et Evans montrent que l'angio-œdème héréditaire est lié à un déficit quantitatif ou qualitatif en C1-inhibiteur.

1972 : premier cas publié d'angio-œdème acquis dans le cas d'un syndrome lymphoprolifératif.

1986 : le gène codant pour le C1-inhibiteur est identifié sur le chromosome 11.

1986 : premier cas d'angio-œdème acquis par présence d'un anticorps anti-C1-inhibiteur.

1998 : Nussberger montre que la bradykinine est un médiateur clé dans le déclenchement des angio-œdèmes.

2000 : premier cas décrit d'angio-œdème héréditaire de type III.

2002 : Davis met au point un modèle animal sur des souris de l'angio-œdème héréditaire (« souris bleue »).

2006 : identification de deux mutations faux-sens sur le gène codant pour le facteur Hageman (ou Facteur XII) associé à l'angio-œdème héréditaire de type III.

III. La bradykinine

1) Définition [20], [21], [22]

La bradykinine fait partie de la famille des kinines qui sont des peptides naturels. Elle est la molécule la plus connue de ce groupe. Les autres kinines sont la kallidine, la desArg9Bradykinine, la substance P. C'est un polypeptide endogène. Il s'agit plus exactement d'un nano-peptide car il est formé de neuf acides aminés : Arginine - Proline - Proline - Glycine - Phénylalanine - Serine - Proline - Phénylalanine - Arginine.

La bradykinine a une demi-vie très courte dans le plasma : elle est inférieure à une minute (environ 30 secondes), d'où une action essentiellement locale (les kinines sont des médiateurs paracrines⁶). Les kinines sont rapidement dégradées dans l'organisme par des enzymes.

C'est un puissant vasodilatateur, qui provoque la contraction des muscles lisses, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une baisse de la tension. Elle est également impliquée dans le mécanisme de la douleur. Elle agit par stimulation des récepteurs B₁ et B₂.

Un excès de bradykinine peut être responsable de réactions inflammatoires telles que l'œdème, l'allergie ou l'asthme.

2) La biosynthèse et la dégradation de la bradykinine [20], [21], [23], (Figure n°3)

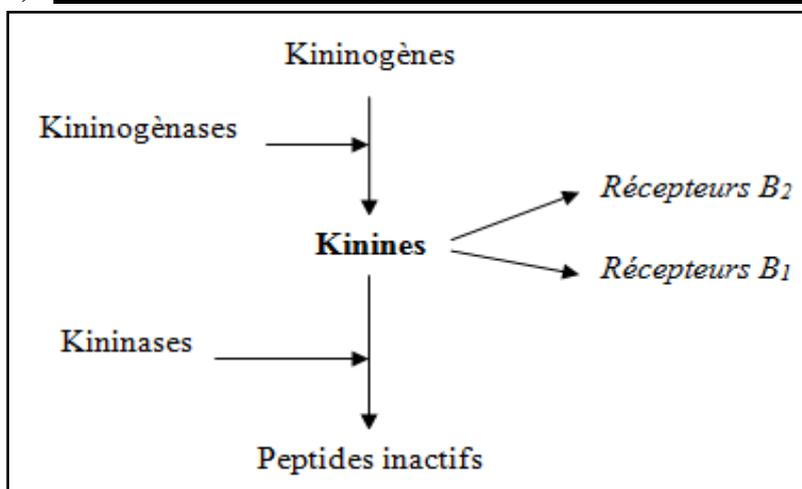


Figure n°3 : schéma simplifié du métabolisme des kinines [23].

La bradykinine est libérée dans le plasma à partir du kininogène (le kininogène de haut poids moléculaire et le kininogène de bas poids moléculaire) sous l'action d'enzymes appelées les kininogénases (le facteur Hageman, la kallibréine et la plasmine), suite à l'activation du système kallibréine-kinine.

⁶ **Mode paracrine** : il s'agit de substances qui exercent leur activité au niveau des tissus voisins de la cellule qui les a synthétisées.

Les enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine sont appelées les kininases, et regroupent quatre molécules principales: l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P, la carboxypeptidase N et M.

3) Les récepteurs de la bradykinine [20], [21], [23], [24]

La bradykinine agit sur l'organisme grâce à deux récepteurs : le récepteur B₁ et le récepteur B₂. Ces deux récepteurs sont formés de sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Ils sont localisés à la surface des cellules. Ces deux récepteurs sont codés par des gènes situés sur le chromosome 14q32.

Le récepteur B₁ est physiologiquement absent ou présent en très faible quantité dans les cellules musculaires lisses vasculaires et dans les cellules endothéliales coronaires et carotidiennes. Il apparaît lors d'évènements tels que : états inflammatoires, situations de stress. Il existe plusieurs agonistes naturels de ce récepteur B₁ dont la bradykinine (également la kallidine, la *LysDesARG₉Bradykinine* et la *DesARG₉Bradykinine*).

Le récepteur B₂ est présent physiologiquement dans un grand nombre de tissus de l'organisme. Cependant, il peut être présent en plus grande quantité lors de certaines situations telles que : ischémie myocardique, prise de corticoïdes ou d'œstrogènes. Ce récepteur est responsable de la majorité des effets biologiques de la bradykinine. Les principaux agonistes naturels sont la bradykinine et la kallidine.

La stimulation du récepteur B₂ sur les cellules endothéliale par la bradykinine entraîne l'activation de plusieurs voies aboutissant à la production de facteurs vasodilatateurs : les prostaglandines, le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO), la guanosine monophosphate cyclase (GMPc), l'EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) :

- La voie de la Phospholipase C, aboutissant à la formation d'inositol 1,4,5-triphosphate et de diacylglycérol, deux messagers intra-cellulaires responsables de l'augmentation du calcium intracellulaire et activent la NO-synthétase endothéliale.
- La voie de la phospholipase A₂, permettant la formation d'acide arachidonique. Celui-ci est ensuite métabolisé en eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes).
- La voie de la NO-synthétase endothéliale qui induit la formation de NO. Le NO se diffuse jusqu'aux cellules cibles où il permet la sécrétion de GMPc.
- La bradykinine permet également la synthèse d'un facteur endothélial : l'EDHF.

Concernant le récepteur B₁, il semblerait que les mécanismes mis en jeu soit les mêmes que ceux du récepteur B₂.

4) Les effets biologiques de la bradykinine [20], [21], [23], [24]

La bradykinine est connue essentiellement pour son effet vasodépresseur sur le système cardiovasculaire. Cette propriété de la bradykinine repose sur la production de substances vasodilatatrices : prostaglandines, NO, EDHF, qui vont relaxer les cellules musculaires lisses.

C'est le médiateur principal dans les angioedèmes bradykiniques puisqu'elle est responsable de la formation de l'œdème par augmentation de la perméabilité capillaire. En effet, la bradykinine se fixe sur ces récepteurs B₂ vasculaires provoquant la rétractation des cellules endothéliales des veinules post-capillaires, aboutissant à la formation de pores qui permettent la fuite de liquide plasmatique. La perte de l'intégrité vasculaire permet le passage accru de liquide dans les tissus, provoquant ainsi l'œdème et donc la crise d'angio-œdème.

Elle est également responsable d'autres effets biologiques. Dans les poumons elle provoque une broncho-constriction et une augmentation de la sécrétion de mucus. Au niveau du cœur elle augmente la fréquence et le débit cardiaque. Dans les reins elle augmente le débit sanguin rénal. Au niveau intestinal elle agit sur la motricité de l'appareil digestif etc...

IV. Classification [1], [2], [4], [5], [19]

Les Angio-œdèmes bradykiniques sont classés en deux groupes (Figure n°4):

- la forme héréditaire : survenant généralement dans l'enfance ou l'adolescence.

Dans ce groupe il existe trois types différents :

- l'angio-œdème héréditaire de type I
- l'angio-œdème héréditaire de type II
- l'angio-œdème héréditaire de type III

- la forme acquise : apparaissant en général chez les individus de plus de 50 ans.

Ce groupe est composé de deux types différents :

- l'angio-œdème acquis de type I et II
- l'angio-œdème médicamenteux : se déclarant à la suite de la prise de certains médicaments

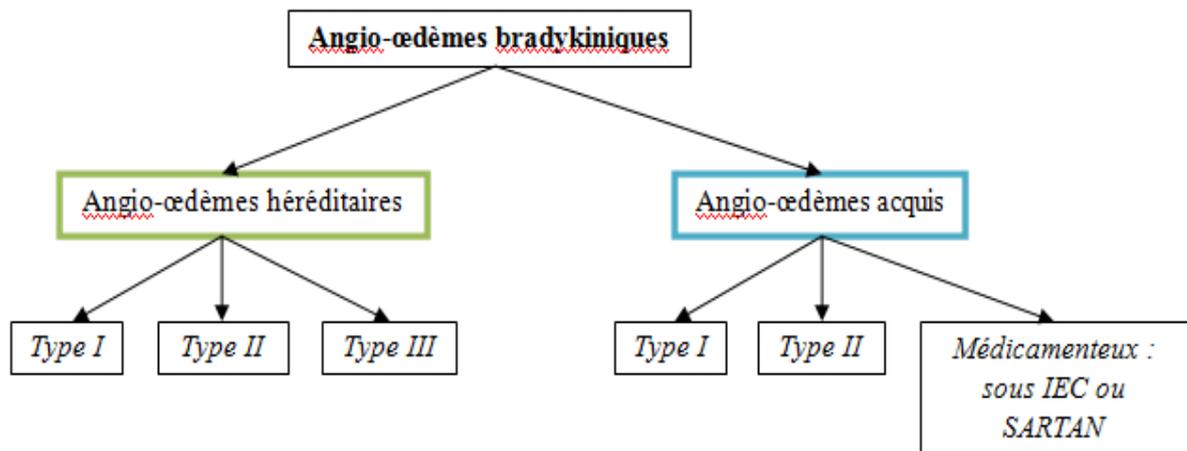


Figure n°4 : Classification des angio-œdèmes bradykiniques [2].

V. L'Angio-œdème héréditaire de type I et II

1) Définitions

L'angio-œdème héréditaire est une maladie rare et orpheline.

Définition d'une maladie rare et orpheline [25]:

Une maladie rare est une affection touchant moins d'une personne sur 2000 selon le seuil admis en Europe. Pour la France, cela représente moins de 30 000 personnes atteintes d'une même maladie. On estime que 6 % à 8 % de la population mondiale serait concernée par ces maladies : 3 à 4 millions de personnes en France (soit une personne sur 20), près de 24 millions d'Européens et près de 27 millions d'Américains du Nord. On dénombre environ 7000 maladies rares dont 80 % sont d'origine génétique. Un grand nombre de ces pathologies sont aussi orphelines. Une maladie est dite orpheline quand il n'existe pas de traitement curatif adaptée pour soigner la maladie.

Définition de l'angio-œdème héréditaire [4], [5]:

Il s'agit d'une maladie d'origine génétique d'où le terme héréditaire : elle est associée à une anomalie sur le gène du C1-inhibiteur qui entraîne un déficit en C1-inhibiteur.

Au départ, les chercheurs pensaient que le médiateur responsable de la formation de l'œdème était le C2 à activité *kinine-like*, mais aujourd'hui la plupart des chercheurs pensent que la bradykinine est le médiateur principal de l'œdème. Ces deux molécules augmentent la perméabilité vasculaire et favorisent ainsi la formation de l'œdème.

La pathologie touche aussi bien les filles que les garçons.

L'angio-œdème héréditaire de type I est plus fréquent, il représente environ 85 % des cas, alors que le type II représente environ 15 % des cas.

2) **Le C1-inhibiteur**

a) **Définition [5], [18], [22], [26], [27], [28]**

Le C1-inhibiteur ou inhibiteur de la fraction C1 du complément, est une protéine plasmatique appartenant à la famille des serpinines. Les serpinines ont pour fonction d'inhiber certaines enzymes appelées les sérines protéases (exemples : la kallibréine, la plasmine...). Il s'agit d'une glycoprotéine de 105 kDa⁷, et est formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés. Il est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales. Le C1-inhibiteur est une protéine clé dans l'organisme car il permet de contrôler plusieurs systèmes (Figure n°5):

- la voie classique du complément : inactivation des protéines C1s et C1r avec C1q. Le C1-inhibiteur est le seul inhibiteur connu à ce jour de la fraction C1 du complément.
- la voie des kinines (système kallibréine-kinine) : inactivation du facteur Hageman, de la kallibréine plasmatique et de la plasmine.
- les systèmes de coagulation (le système contact ou la voie intrinsèque) et fibrinolyse : inactivation du facteur Hageman et de la plasmine.

Il inhibe fortement le facteur Hageman ainsi que modérément la kallibréine et la plasmine : il contrôle à 90% le facteur Hageman, entre 50-80% la kallibréine et à 20% la plasmine.

⁷ **kDa** : kilo Dalton.

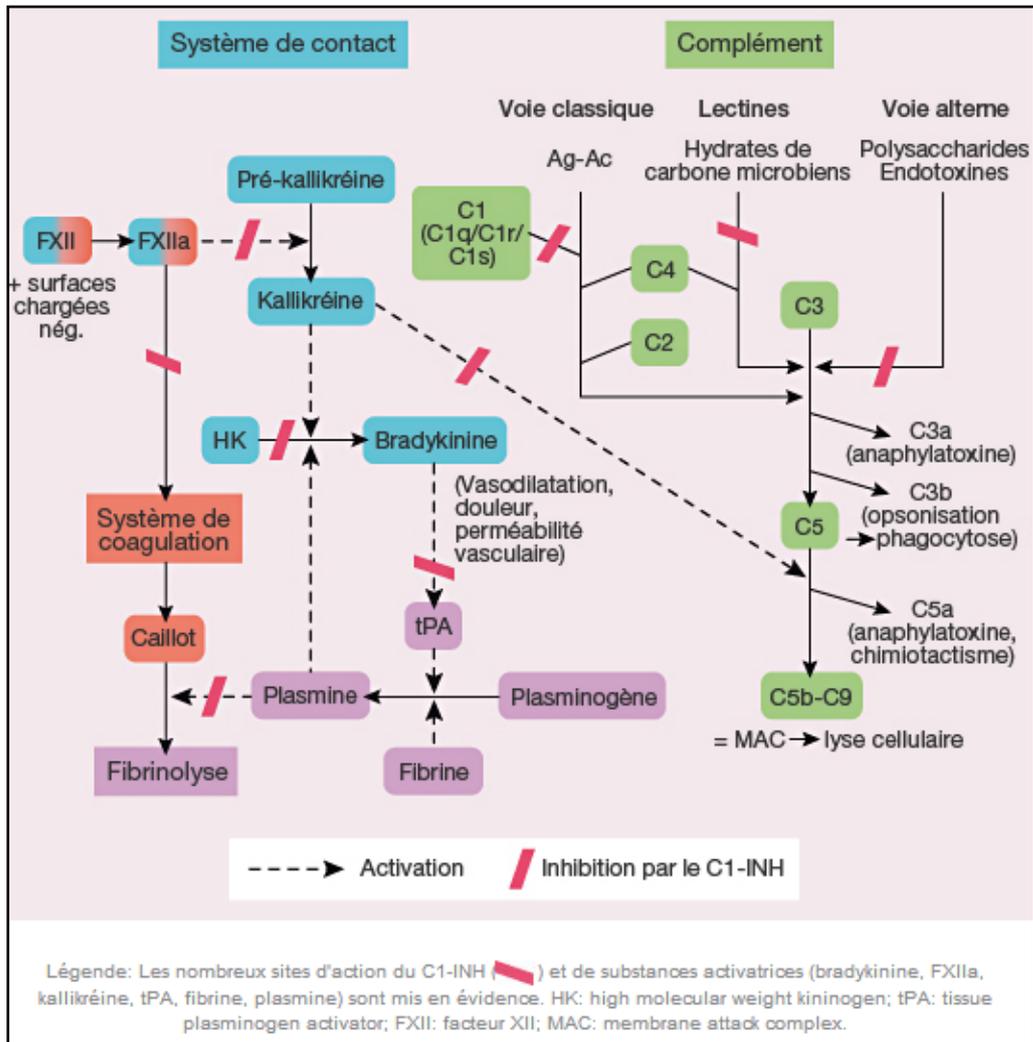


Figure n°5 : schéma général du rôle du C1-inhibiteur dans les différents systèmes (complément, système contact, coagulation et fibrinolyse) [5].

b) Le système du complément : la voie classique et rôle du C1-inhibiteur [29], [30], [31]

La voie classique du complément :

Le système du complément est un système multi-protéique faisant intervenir une trentaine de protéines appelées des composants. Le complément joue un rôle majeur dans la formation des réactions inflammatoires et constitue un des systèmes immunitaires majeurs de l'organisme.

Il existe trois voies qui aboutissent à l'activation du complément: la voie classique, la voie alternative et la voie des lectines. Elles se rejoignent au niveau du composant C3 en un tronc commun terminal dont l'activation aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) à action cytolytique (Figure n°6).

Seule la voie classique est impliquée dans l'angio-œdème héréditaire.

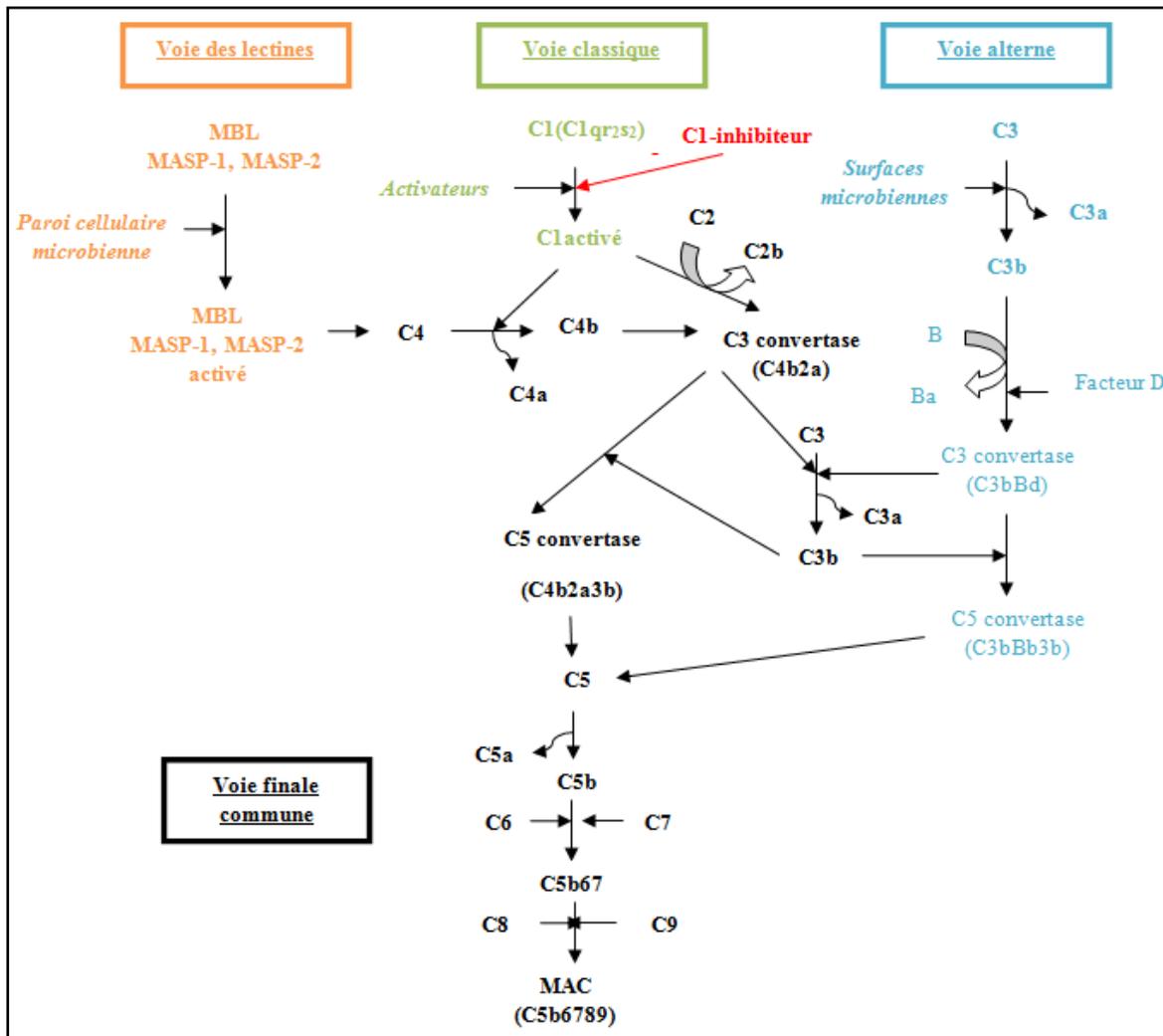


Figure n°6 : les différentes voies du système du complément et rôle du C1-inhibiteur [29], [30].

La voie classique met en jeu des activateurs (complexes immuns : anticorps IgM ou IgG liés à un antigène, micro-organismes tels que les rétrovirus, polyanions liés à des cations, la plasmine) qui activent le système du complément en impliquant les composants C1, C2, C3 et C4. Le composant C1 est capable de s'activer spontanément. Ces composants sont présents dans le plasma sous formes inactives.

La première étape est initiée par la liaison du C1 à un activateur, ce qui active C1. Le C1 sérique ou C1q_{r2s2} est un complexe macromoléculaire constitué de C1q et de deux enzymes : les sérines protéases C1r et C1s. La fixation de C1q sur l'activateur induit un changement de forme du C1r provoquant son activation. Le C1r activé clive le C1s en une enzyme active, le C1s activé. Cette enzyme a deux substrats, les composants C4 et C2. C1s clive alors C4 en deux, libérant ainsi C4a et C4b. C4b se fixe sur C2 pour former C4b2 puis, l'enzyme C1s clive C4b2 en deux dissociant ainsi C2b à C4b2a. Le C4b2a est appelé aussi C3 convertase car il permet de transformer le C3 en une enzyme active le C3b par clivage du C3 en C3a et C3b.

C3a. Une partie des C3b se fixe au C4b2a pour former le complexe tri-moléculaire : le C4b2a3b appelé également C5 convertase. Cette enzyme clive C5 provoquant la libération de C5a et C5b.

Les petits fragments C4a, C2b, C3a et C5a s'éloignent par diffusion. Le fragment C2b est clivé par la plasmine (voie de la fibrinolyse) en un peptide, la C2 kinine que l'on appelle également le C2 à activité *kinine-like*.

La séquence terminale de l'activation du complément implique le C5b, le C6, le C7, le C8 et le C9 qui interagissent de façon séquentielle (cascade enzymatique) pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire. Le complexe d'attaque membranaire est un pore cylindrique qui traverse la membrane cellulaire de la cellule cible de façon à la détruire par éclatement.

Le rôle du C1-inhibiteur :

Dans la voie classique du complément, le C1-inhibiteur joue un rôle majeur puisqu'il inactive le premier composant de cette voie. Il se lie à C1r et C1s et les détache de C1q. Il limite ainsi le temps durant lequel C1s est capable de cliver C4 et C2. Il limite également l'auto-activation du C1 dans le plasma.

c) Le système kallibréine-kinine : la voie des kinines et rôle du C1-inhibiteur [20], [21], [22], [23], [24]

La voie des kinines (Figure n°7) :

Ce système a un rôle physiologique important car il est situé à la croisée de nombreux systèmes peptidiques et voies de signalisation : la cascade de la coagulation, les voies de la fibrinolyse, les voies du système du complément, les voies du système rénine-angiotensine.

Le système kallibréine-kinine est constitué de substrats (les kininogènes), d'enzymes (les kallibréines, les kininases) et de peptides vaso-actifs (les kinines).

➤ Les kallibréines :

Les kallibréines sont des sérines protéases, qui existent sous deux formes : la kallibréine plasmatique et les kallibréines tissulaires ou glandulaires.

- La kallibréine plasmatique est synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur inactif la pré-kallibréine. La pré-kallibréine est transformé en kallibréine plasmatique (forme active) par le facteur Hageman (appelé aussi facteur XII, facteur de la phase contact de la coagulation), par la plasmine (voie de la fibrinolyse) ou par des protéases endothéliales en présence de zinc. Puis, la kallibréine plasmatique hydrolyse le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et libère ainsi la bradykinine.
- Il existe quinze formes différentes de kallibréines tissulaires ou glandulaires. Elles sont synthétisées par différents organes ou glandes : le pancréas, les reins, l'intestin, le cerveau, les glandes sous-maxillaires et sudoripares. Comme la kallibréine plasmatique, elles sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs : les pro-kallibréines. Elles sont ensuite transformées en kallibréines tissulaires ou glandulaires (formes actives) par deux enzymes : la trypsine et la thermolysine. Puis, les kallibréines tissulaires ou glandulaires hydrolysent le kininogène de bas poids moléculaire (KBPM) et libère ainsi la LysBradykinine (ou appelée également kallidine). Elles hydrolysent également le KHPM.

La kallibréine plasmatique est inhibée par plusieurs molécules : le C1-inhibiteur (voies du complément), l'antithrombine III (voies de la coagulation) et l' α 2-macroglobuline (voies de l'inflammation). Les kallibréines tissulaires ou glandulaires sont inhibées par une serpine : la kallistatine.

➤ **Les kininogènes :**

Les kininogènes (KHPM et KBPM) sont des globulines d'origine hépatique. Elles sont composées de plusieurs centaines d'acides aminés, le KHPM contient 626 acides aminés et le KBPM en contient 409. Elles sont hydrolysées en kinines : la bradykinine (à partir du KHPM) et la kallidine (à partir du KBPM).

➤ **Les kininases :**

Les kinines (la bradykinine, la kallidine...) sont dégradées rapidement dans la circulation sanguine par des enzymes : les kininases. Il s'agit de métallo-protéases à zinc. Ces enzymes sont dites ubiquitaires car elles sont présentes dans les différents organes et liquides biologiques du corps humain. Elles permettent de réguler les concentrations de kinines. Les principales kininases sont :

- l'enzyme de conversion de l'angiotensine (clive de nombreuses molécules dont la Bradykinine et transforme l'Angiotensine I inactive en Angiotensine II active),
- l'aminopeptidase P (clive la bradykinine),
- la carboxypeptidase N (dégrade 90% de la bradykinine),
- la carboxypeptidase M (clive la bradykinine et la *LysBradykinine* en *DesARG₉Bradykinine* et en *LysDesARG₉Bradykinine* qui sont de puissants agonistes du récepteur B1).

Le rôle du C1-inhibiteur :

Dans le système kallibréine-kinine, le C1-inhibiteur permet d'inactiver le facteur Hageman, la plasmine et la kallibréine plasmatique empêchant ainsi la formation de bradykinine.

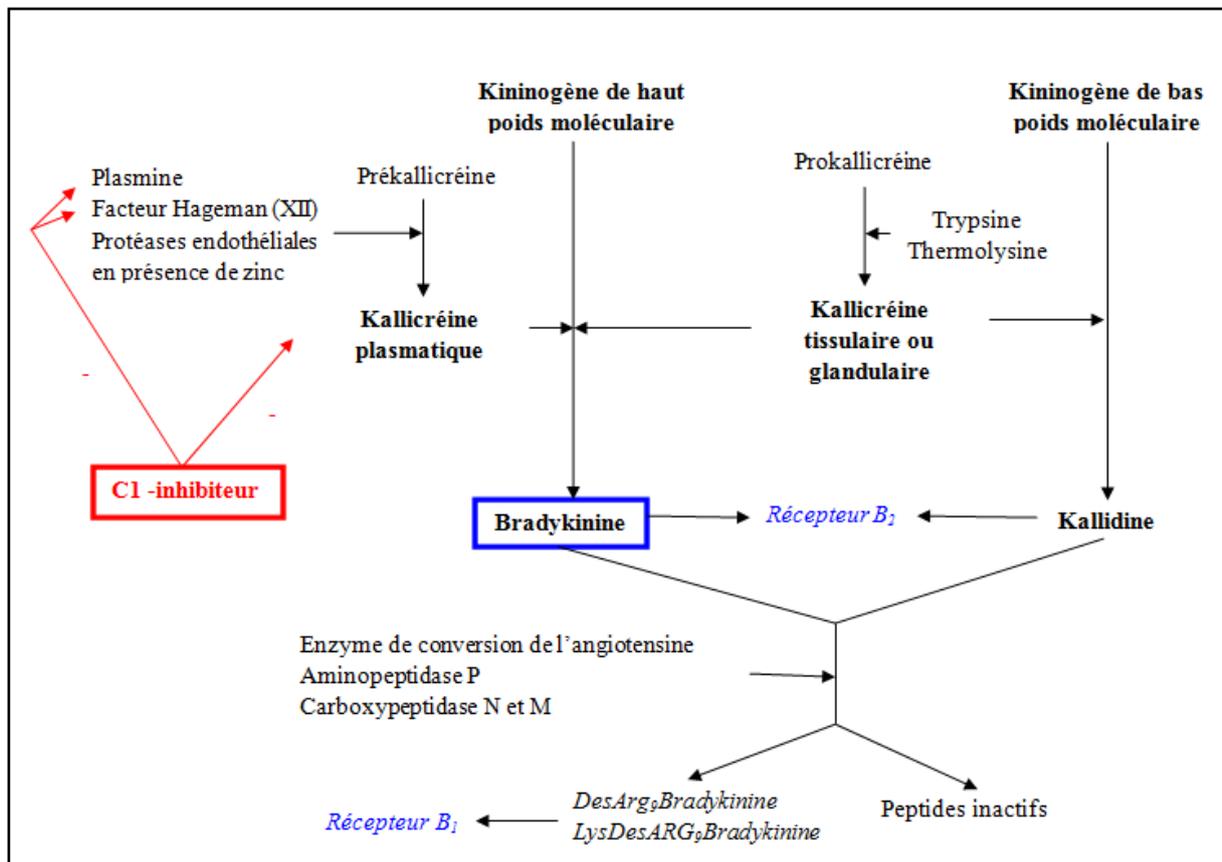


Figure n°7 : le système kallibréine-kinine et rôle du C1-inhibiteur [23], [24].

d) Les systèmes de la coagulation (le système contact) et de la fibrinolyse et rôle du C1-inhibiteur [32], [33], [34]

Lors de la lésion d'un vaisseau trois processus vont se déclencher afin d'arrêter l'hémorragie (Figure n°8) :

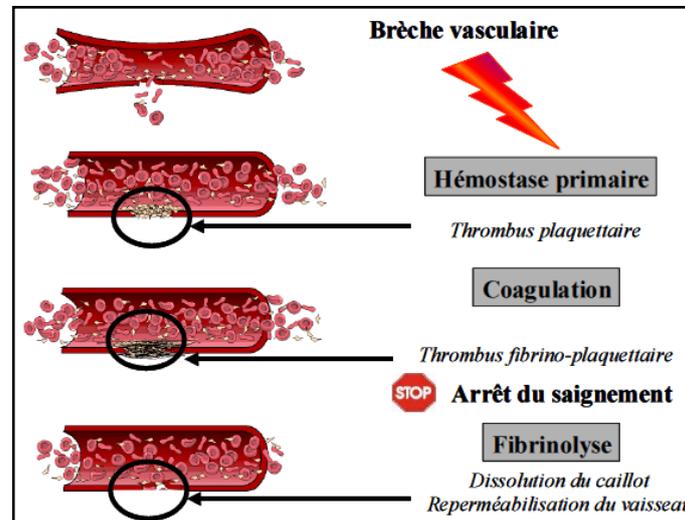


Figure n°8 : schéma général des trois étapes de l'hémostase [32].

- La première phase est l'Hémostase primaire : les plaquettes viennent se fixer au niveau de la brèche pour la colmater et forment ainsi un thrombus. Cet agrégat plaquettaire est instable et perméable;
- La deuxième phase est la Coagulation : qui permet de consolider le thrombus plaquettaire. Le processus de coagulation permet la transformation, après une cascade d'activations enzymatiques, du fibrinogène soluble en un gel de fibrine insoluble qui bouche la brèche vasculaire et consolide le thrombus plaquettaire existant.

Il existe deux voies d'activation de la coagulation : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (ou système contact) qui se rejoignent en un tronc commun au niveau du facteur X pour former la voie finale. Le facteur X en présence du facteur Va active la prothrombine (facteur II) en thrombine qui permettra la transformation du fibrinogène en fibrine (Figure n°9).

La voie intrinsèque comprend quatre facteurs qui sont le facteur XII, le facteur XI, la pré-kallicréine et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). L'activation de cette voie peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface chargée négativement ou avec certains composés biochimiques (complexes immuns par exemple). Le facteur XII activé permet la formation de la kallicréine qui va ensuite amplifier l'activation du facteur XII.

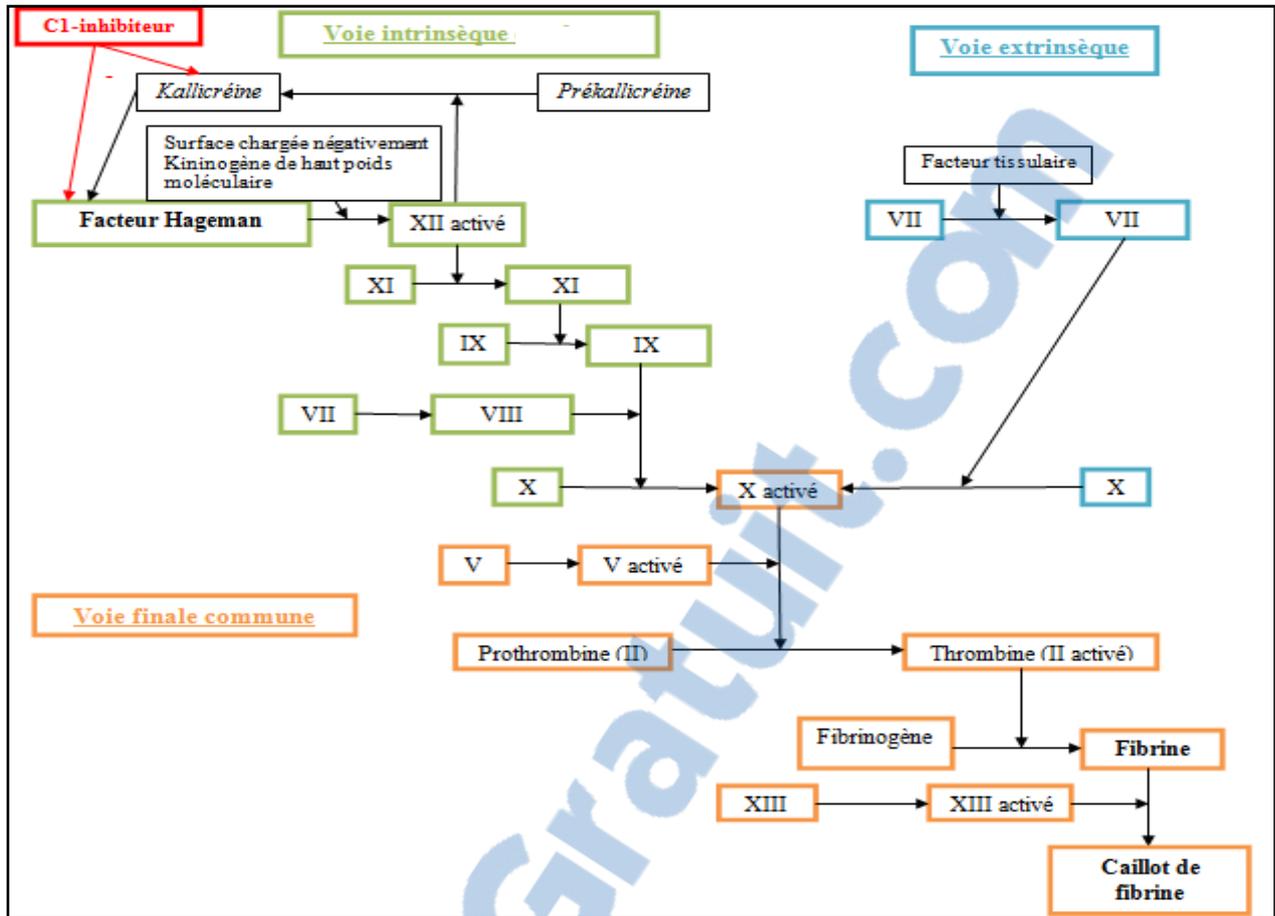


Figure n°9 : schéma de la coagulation et rôle du C1-inhibiteur.

- La troisième phase est la Fibrinolyse : qui permet de dissoudre le thrombus, grâce à la plasmine, lorsque la paroi du vaisseau est réparée (Figure n°10).

Le plasminogène est une glycoprotéine plasmatique qui est synthétisée par les cellules hépatiques. Il s'agit du précurseur inactif de la plasmine. La transformation du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à des activateurs du plasminogène : le t-PA (Tissue Plasminogen Activator), l'Urokinase, la kallibréine, le facteur Hageman. Le PAI (Plasminogen activator inhibitor) et le C1-inhibiteur permettent d'inhiber le t-PA.

La plasmine est une sérine protéase qui réalise des scissions protéolytiques permettant la dissolution du thrombus. La plasmine est inhibée par l'alpha-2-anti-plasmine, l'alpha-2-macroglobuline et plus modérément par le C1-inhibiteur.

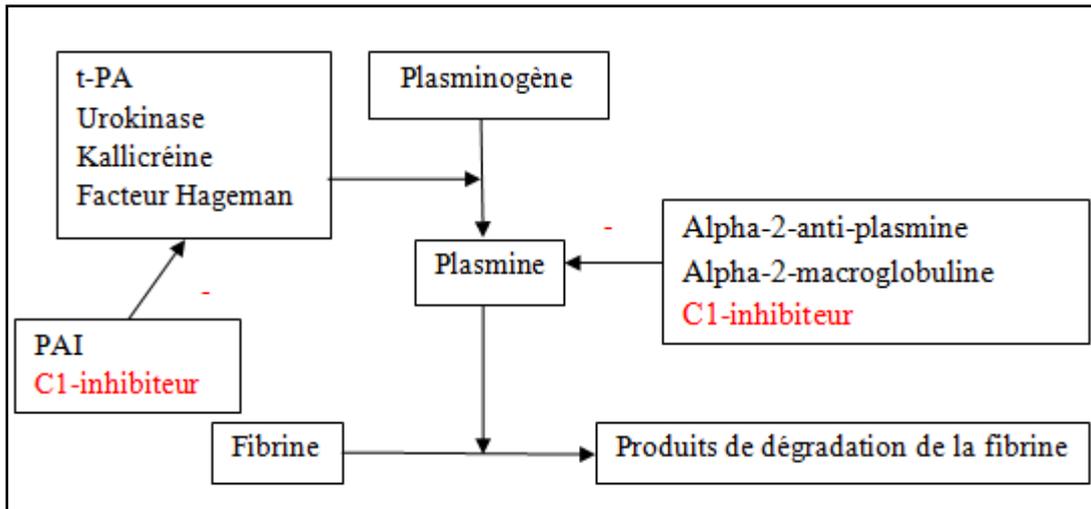


Figure n°10 : la fibrinolyse et rôle du C1-inhibiteur.

Le rôle du C1-inhibiteur :

Le C1-inhibiteur permet d'inhiber plusieurs molécules :

- le facteur Hageman (facteur XII) empêchant ainsi la cascade enzymatique du système contact de la coagulation.
- le t-PA, la kallibréine et le facteur Hageman : empêchant la transformation du plasminogène en plasmine.
- la plasmine (fait partie des kininogénases dans le système kallibréine-kinine) qui permet de transformer le kininogène en bradykinine.

3) La prévalence [1], [5], [18]

L'angio-œdème héréditaire a une prévalence d'environ 1/100 000-1/50 000 soit 1000 personnes environ en France, et 10 000 à 50 000 en Europe.

Cependant, cette maladie est sous-diagnostiquée car il s'agit d'une maladie peu connue, et c'est la raison pour laquelle le diagnostic d'angio-œdème héréditaire est souvent long à être posé. Le diagnostic n'est posé en moyenne que 7 à 12 ans après la première crise. En 2005, on estime une errance diagnostique de 10 ans environ.

4) La physiopathologie [1], [2], [4], [5], [22], [29], [35]

La molécule initiatrice responsable de l'activation des différents systèmes mis en jeu dans la pathologie est le facteur Hageman (ou facteur XII, protéine clé dans le système contact de la coagulation).

Un déficit en C1-inhibiteur entraîne une activation non contrôlée du système contact de la coagulation et de la voie classique du complément, aboutissant à la production excessive de substances vasodilatatrices responsables de l'apparition de l'œdème : la bradykinine (médiateur principal de l'œdème) et le C2 à activité *kinine-like* (Figure n°11).

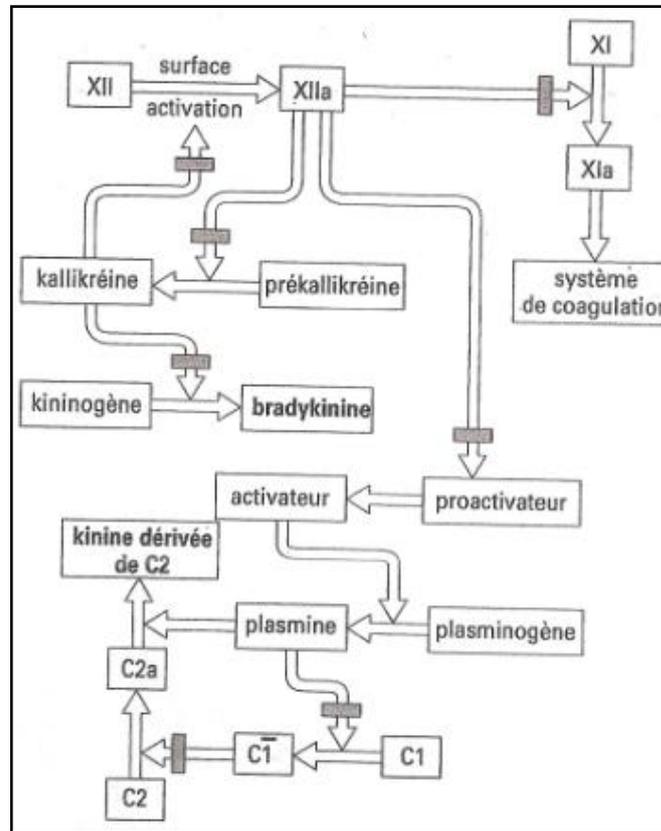


Figure n°11 : pathogénèse de l'angio-œdème héréditaire [30]. (Les barres grises indiquent les points d'inhibition par le C1-inhibiteur).

L'activation non-contrôlée du système contact

L'activation du facteur Hageman (facteur XIIa = facteur XII activé), lors d'un stress vasculaire (microtraumatisme endothéliale), provoque :

- la synthèse de kallikréine à partir de la pré-kallikréine dans le système kallikréine-kinine. La kallikréine peut activer le plasminogène et amplifier l'activation du facteur Hageman.
- la synthèse de la plasmine à partir du plasminogène dans le système de la Fibrinolyse.

La kallikréine, la plasmine et le facteur Hageman possèdent une activité kininogénase. Elles permettent la synthèse de la bradykinine à partir du kininogène grâce à l'activation du système kallikréine-kinine.

L'activation non-contrôlée de la voie classique du complément

Le déficit en C1-inhibiteur provoque une hyper-activation chronique et spontanée du composant C1 du complément aboutissant à la formation en quantité importante en fragments C4a et C2b. La plasmine est capable d'activer C1.

L'activation de C1 aboutit au déclenchement de la cascade enzymatique du complément. Au cours de cette cascade enzymatique, C1 clive C2 et libère le fragment C2b. Ce fragment est de nouveau clivé par la plasmine pour produire le C2 à activité *kinine-like*.

5) Une origine génétique [1], [2], [4], [5], [18], [22]

Il s'agit d'une maladie d'origine génétique, à transmission autosomique dominante⁸ où les formes hétérozygotes prédominent (deux cas d'homozygotie ont été rapportés dans le monde).

Le gène du C1-inhibiteur s'appelle SERPING1. Il est situé sur le chromosome 11. Plus de 200 mutations différentes de ce gène ont été identifiées.

Le type I est lié à une mutation sur le gène, qui empêche la production de la protéine C1-inhibiteur.

Le type II est, quant à lui, dû à une mutation du gène provoquant la production de C1-inhibiteur en une protéine non fonctionnelle.

Il existe 30% de mutations de novo ou néo-mutations. Il s'agit d'une mutation récente, présente chez le patient mais absente chez ses ascendants et pouvant être transmise à ses descendants.

6) Les symptômes [1], [2], [4], [5], [6], [14], [19], [27], [28]

Au niveau clinique, les deux types sont identiques, la seule différence se trouve au niveau biologique.

La première crise apparaît le plus souvent avant la puberté (chez les 2/3 des malades). Si les premières crises apparaissent avant l'âge de cinq ans, c'est un facteur de pronostic défavorable sur l'évolution des crises à venir.

⁸ **Maladie autosomique dominante** : le gène en cause est porté sur un autosome (chromosome n'intervenant pas dans la détermination du sexe) et la présence d'un seul chromosome muté suffit pour que la maladie se manifeste. Les individus hétérozygotes (qui possèdent deux allèles différents du même gène) pour le gène en cause sont malades. Les individus homozygotes (qui possèdent deux allèles identiques du même gène) sont très rares et plus sévèrement atteints par la maladie [37].

Les œdèmes touchent fréquemment la sphère ORL ainsi que la partie abdominale. En effet, on estime qu'un patient sur deux fera un œdème laryngé dans sa vie. Lors d'une crise, on a constaté que l'atteinte abdominale est le plus souvent présente.

L'atteinte abdominale se présente comme un syndrome pseudo-occlusif : douleurs intenses avec un EVA⁹ à 10 dans la plupart des cas (69% des cas), vomissements, arrêt possible des matières fécales et des gaz. Ces épisodes pseudo-occlusifs durent entre 48 heures et 72 heures. Par ailleurs, la crise abdominale est souvent le premier symptôme de la maladie, et peut se manifester plusieurs années avant la première crise d'œdème sous-cutané.

Cependant, ils peuvent avoir lieu sur n'importe quelle partie du corps, par exemple : les mains, les pieds, les parties génitales, la vessie (Figure n°12).

L'œdème laryngé peut être mortel dans 25% des cas si le patient ne bénéficie pas d'une prise en charge adaptée.

Une ascite abondante peut être présente et associée à une hémococoncentration.

Les patients décrivent parfois un prodrome (symptômes annonçant le début de la crise) sous forme de picotements locaux à l'endroit où apparaîtra l'œdème.

L'œdème s'installe en général en quelques heures et atteint son niveau maximal en environ huit heures. Cependant, il a été décrit des formes fulgurantes se développant en une heure.

On estime qu'environ 15% des patients sont asymptomatiques.

La maladie est influencée par le statut hormonal : les grossesses, les pilules, les menstruations peuvent déclencher une crise d'angio-œdème. C'est pourquoi souvent les symptômes s'aggravent pendant la puberté (chez 66% des patientes).

On distingue deux types de crises : les crises légères à modérées et les crises sévères. Une crise sera dite sévère si elle touche la sphère ORL, et/ou la face, et/ou s'il s'agit d'une crise abdominale avec un EVA supérieure à 5. Le traitement et la prise en charge de ces deux types de crises seront différents.

⁹**EVA ou échelle visuelle analogique de la douleur** : il s'agit d'une réglette qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie au moyen d'un curseur. Sur la face visible le patient déplace le curseur entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable », ce qui correspond au recto à une échelle graduée de 0 à 100 mm. L'EVA est la méthode de référence pour quantifier l'intensité douloureuse et la réponse thérapeutique [37].

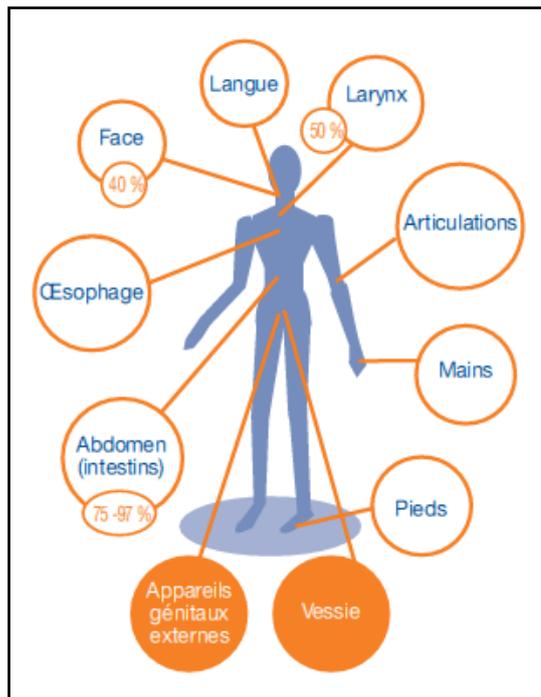


Figure n°12 : schéma montrant la localisation des œdèmes [2].

Cette maladie a un impact sur la qualité de vie des malades, en particulier au niveau professionnel : une crise est responsable en moyenne de 3,3 jours d'arrêt maladie et on estime que la moitié des malades a plus d'une crise par mois.

7) **Au niveau biologique [1], [2], [4], [18], [27], [28]**

Pour le type I, on constate une baisse du taux de C1-inhibiteur et du facteur C4 du complément.

Dans le type II, il y a donc un taux normal en C1-inhibiteur car la production de la protéine est normale mais, l'activité fonctionnelle du C1-inhibiteur est faible. Le facteur C4 du complément est également diminué.

En cas de diagnostic d'un angio-œdème héréditaire de type I ou II, une enquête familiale sera réalisée. Un dosage du C1-inhibiteur (concentration et activité) devra être effectué chez les parents du malade et en fonction des résultats, la recherche sera élargie aux descendants et aux collatéraux (frères, sœurs, oncles, tantes, cousins, cousines). Chez les enfants, un dosage du C1-inhibiteur ne pourra être réalisé qu'après le sixième mois de vie (avant cet âge le taux en C1-inhibiteur n'est pas maximal). Les études génétiques prénatales ne sont pas recommandées.

7) **Les facteurs déclenchants [1], [2], [5], [18], [28]**

Certains facteurs ou situations peuvent provoquer une crise d'angio-œdème :

- le stress, la fatigue
- les traumatismes (même les plus minimes)
- les soins dentaires
- les infections au niveau de la sphère ORL
- les modifications hormonales : les pilules contraceptives, les grossesses, les menstruations
- les interventions chirurgicales

Il existe des médicaments contre-indiqués avec cette maladie car ces médicaments peuvent entraîner la survenue d'angio-œdème:

- Dextrans : activation du facteur XII,
- IEC : les IEC inhibent l'enzyme conversion et diminuent ainsi la dégradation de la bradykinine,
- SARTANS : les angio-œdèmes sous SARTANS semblent induit par l'augmentation du taux de bradykinine par stimulation du récepteur AT₂ de l'angiotensine II en réponse à une augmentation du taux d'angiotensine due au blocage des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II par les SARTANS,
- Acétate de cyprotérone (Diane 35® et génériques, Androcur®) : activité anti-androgène diminuant la synthèse du C1-inhibiteur,
- Pilules oestro-progestatives : les œstrogènes diminuent la synthèse hépatique du C1-inhibiteur,
- Gliptines (Januvia®, Xelevia®, Galvus®, Onglyza®) : ils inhibent la Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). La DPP-4 dégrade également la bradykinine et la substance P. La co-administration d'un IEC et d'une gliptine augmentent le risque d'angio-œdème par accumulation de bradykinine et de substance P.

Il est donc indispensable que les malades connaissent ces facteurs pour pouvoir mettre en place un traitement prophylactique et ainsi prévenir le risque de crise sévère.

8) **Le traitement**

Voir partie 2.

VI. L'Angio-œdème héréditaire de type III

1) Définition [1], [2], [4], [5], [6], [22], [27]

Cet angio-œdème a été découvert récemment, il a été décrit pour la première en fois en 2000.

Il est également appelé : angio-œdème dépendant des œstrogènes, angio-œdème avec activité normale du C1-inhibiteur.

Il atteint principalement les femmes, en effet les facteurs hormonaux sont responsables de l'apparition des crises d'angio-œdème car les crises surviennent le plus souvent lors de la prise d'une contraception œstro-progestative (Tableau n°2), d'un traitement hormonal substitutif pour la ménopause (oestrogénothérapie substitutive) (Tableau n°3) ou lors d'une grossesse.

Un contexte familial est généralement trouvé. En effet, comme l'angio-œdème héréditaire de type I et II, cette maladie est héréditaire à transmission autosomique dominante.

Les symptômes sont identiques à ceux du type I et II. Les œdèmes se situent principalement au niveau de la face. Le diagnostic reste clinique.

Dénomination internationale	Nom commercial	Forme
EE + Chlormadinone	Belara®	Comprimés
EE + Lévonorgestrel	Minidril®, Ludéal®, Leeloo®, Adépal®, Trinordiol®, Daily®	
EE + Noréthistérone	Triella®	
EE + Norgestimate	Cilest®, Tricilest®, Triafémi®	
EE + Gestodène	Mélodia®, Minesse®, Carlin®, Effezial®, Méliane®, Phaeva®, Perléane®	
EE + Désogestrel	Cycléane®, Varnoline®, Désobel®	
EE + Drospirénone	Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®	
EE + Norgestrel	Stéridil®	
Estradiol + Diénogest	Qlaira®	
EE + Norelgestromine	Evra®	
EE + Étonogestrel	Nuvaring	Anneau

Tableau n°2 : Liste des pilules, patch et anneau vaginal œstro-progestatives disponibles en France (EE=Ethinylestradiol) [12].

Dénomination internationale commune	Nom commercial	Forme galénique
Estradiol	Estréva gel ou comprimé®, Oestrodose®, Oestrogel®, Climara®, Femsept®, Vivelledot®, Provames®...	<i>Gel, patch ou comprimé</i>
Estriol	Physiogine®	<i>Comprimé</i>
Estradiol + progestatif (Lévonorgestrel)	Femseptcombi®, Femseptevo®	<i>Patch</i>
Estradiol + progestatif (Noréthistérone, Dydrogestérone, Gestodène, Cyprotérone, Drospirénone, Dienogest, Médroxyprogestérone ou Nomegestrol)	Climaston®, Activelle®, Divina®, Duova®, Angeliq®, Avadene®, Climene®, Climodiene®...	<i>Comprimé</i>

Tableau n°3 : Liste des médicaments du traitement hormonal substitutif pour la ménopause (œstrogène seul ou associé à un progestatif) [12].

2) Au niveau biologique [1], [2], [4], [5], [6], [22], [27]

Ce type d'angio-œdème est parfois associé à un déficit en C1-inhibiteur : le taux du C1-inhibiteur est normal mais on observe une baisse possible et modérée de l'activité fonctionnelle de C1-inhibiteur. Il n'y a pas de diminution du taux du facteur C4 du complément.

Il est dû à une augmentation de l'activité des kininogénases responsables de la formation de la bradykinine (facteur Hageman, plasmine, kallicréine). En 2006, il a été mis en évidence une mutation gain de fonction sur le gène F12 qui est associée au facteur Hageman. Cette mutation est retrouvée chez environ 15 à 20% des patients. La recherche continue afin de trouver d'autres mutations sur le gène F12 ou sur les gènes associés à la plasmine ou la kallicréine.

3) Le traitement [1], [2]

Les données disponibles pour le traitement de l'angio-œdème de type III sont peu nombreuses. Cependant, l'Acide tranexamique sera utilisé comme traitement des crises légères à modérées et en traitement de fond. En cas de crise sévère, le concentré de C1-inhibiteur et l'Icatibant pourront être donnés.

La contraception oestro-progestative devra être arrêtée et remplacée par le port d'un stérilet ou par l'utilisation d'une pilule progestative telle que Lutéran® (Chlormadinone) ou Lutényl® (Nomegestrol).

VII. L'Angio-œdème acquis

1) Définition [1], [2], [4], [5], [18], [27], [28], [38]

Cet angio-œdème apparaît tardivement, il touche essentiellement des personnes de plus de 50 ans et ne présentant aucun antécédent familial d'angio-œdème.

2) Les symptômes [1], [2], [4], [5], [18], [27], [28], [38]

Les symptômes sont identiques aux autres angio-œdèmes bradykiniques. Mais, on retrouve souvent une pathologie associée telle qu'une dysglobulinémie d'origine indéterminée, une hémopathie ou une maladie auto-immune. Cependant, cette pathologie associée peut être présente au moment de la crise d'angio-œdème mais elle peut également se déclarer des années après la première crise d'angio-œdème.

Cette catégorie d'angio-œdèmes est divisée en deux sous-groupes :

- L'angio-œdème acquis de type I est associé à un syndrome lymphoprolifératif (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple...) ou à une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé). Il est plus rare que le type II.
- L'angio-œdème acquis de type II est souvent associé à une dysglobulinémie de signification indéterminée (MGUS).

3) Au niveau biologique

Dans le type I, la pathologie associée induit la production de facteurs immuns qui consomment le C1-inhibiteur.

Pour le type II, on retrouve des auto-anticorps anti-C1-inhibiteur produits par des lymphocytes B anormaux. Ces auto-anticorps neutralisent l'activité du C1-inhibiteur.

On constate dans les deux cas un déficit en C1-inhibiteur : le taux et l'activité fonctionnelle de C1-inhibiteur sont diminués. Les taux plasmatiques du composant C4 et du composant C1q du complément sont aussi diminués.

On observe également la présence, dans certains cas, d'anticorps anti-C1-inhibiteur ou anti-C1q. la présence ou non de ces anticorps permet de préciser le diagnostic.

4) Le traitement [1], [2], [18], [38]

Le traitement des crises d'angio-œdème repose toujours sur l'acide tranexamique ou sur le concentré de C1-inhibiteur. Le meilleur traitement reste néanmoins le traitement de la pathologie associée, lorsque celle-ci est diagnostiquée, qui permet de contrôler les crises

d'angio-œdèmes. Il est donc primordial de dépister régulièrement ces pathologies lorsqu'un patient est atteint de ce type d'angio-œdème (type I).

Pour le type II, le traitement repose sur les corticoïdes ou le Rituximab (Mabthera®) qui permettent la diminution du taux des auto-anticorps anti-C1-inhibiteur.

VIII. L'Angio-œdème médicamenteux

1) Définition [1], [2], [4], [5], [39]

L'Angio-œdème médicamenteux est aussi appelé Angio-œdème bradykinique secondaire aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Cet angio-œdème est un effet secondaire qui apparaît après la prise de médicaments pour l'hypertension artérielle appartenant (Tableau n°4):

- à la classe des IEC (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion)
- à la classe des SARTANS ou appelés aussi ARA II (les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

2) Les symptômes [1], [2], [4], [5], [39], [40], [41]

Les angio-œdèmes provoqués par les IEC ou les SARTANS se situent principalement au niveau ORL ou de la face.

Dans la moitié des cas, l'angio-œdème apparaît rapidement c'est-à-dire dans la première semaine de traitement, mais dans certains cas l'angio-œdème peut survenir après plusieurs mois voire plusieurs années de traitement. L'angio-œdème ne dépend pas de la dose en médicament.

Dénomination internationale	Nom commercial	Famille
Enalapril	Renitec®, Co-renitec®, Zanextra®, Lercapress®	IEC
Cilazapril	Justor®	
Lisinopril	Prinivil®, Zestril®, Zestoretic®	
Trandolapril	Odrik®	
Moexipril	Moex®	
Quinapril	Korec®, Koretic®	
Bénazépril	Briem®, Cibacène®, Cibadrex®	
Péridopril	Coversyl®, Preterax®, Bipreterax®, Coveram®	
Fosinopril	Fozitec®, Foziretic®	
Ramipril	Triatec®, Cotriatec®	
Imidapril	Tanatriil®	
Zofénopril	Zofénil®, Zofenilduo®	
Captopril	Lopril®, Captolane®, Ecazide®	
Losartan	Cozaar®, Hyzaar®, Forzaar®	
Valsartan	Tareg®, Nsis®, Cotareg®, Nsisco®	
Irbésartan	Aprovel®, Coaprovel®	
Candésartan	Atacand®, Hytacand®, Kenzen®, Cokenzen®	
Telmisartan	Pritor®, Pritorplus®, Micardis®, Micardisplus®	
Eprosartan	Teveten®, Coteveten®	
Olmésartan	Alteis®, Alteisduo®, Olmetec®, Coolmetec®	

Tableau n°4: Liste des médicaments IEC et SATANS commercialisés en France [12].

3) Le système Rénine-Angiotensine [42]

L'Angiotensinogène est une glycoprotéine catabolisée par la rénine en Angiotensine I, elle-même transformée en Angiotensine II par l'enzyme de conversion (Figure n°13). L'Angiotensine II possède deux types de récepteurs tissulaires : AT₁ et AT₂. L'activation des récepteurs AT₁ par l'angiotensine II est à l'origine de ses effets physiologiques : c'est un puissant vasoconstricteur, elle stimule la sécrétion d'aldostérone¹⁰ et de catécholamines¹¹ (augmente la libération de noradrénaline) par les glandes surrénales, elle participe au remodelage vasculaire et cardiaque, elle permet la prolifération des cellules musculaires lisses et stimule la synthèse de collagène.

¹⁰ **Aldostérone** : hormone minéralo-corticoïde synthétisée par les glandes surrénales, qui favorise la rétention de sodium et augmente l'élimination de potassium au niveau rénal [43].

¹¹ **Catécholamines** : neurotransmetteurs dont les plus connus sont : la noradrénaline, la dopamine, l'adrénaline. Elles sont synthétisées par les glandes surrénales ou les cellules du système nerveux central [44].

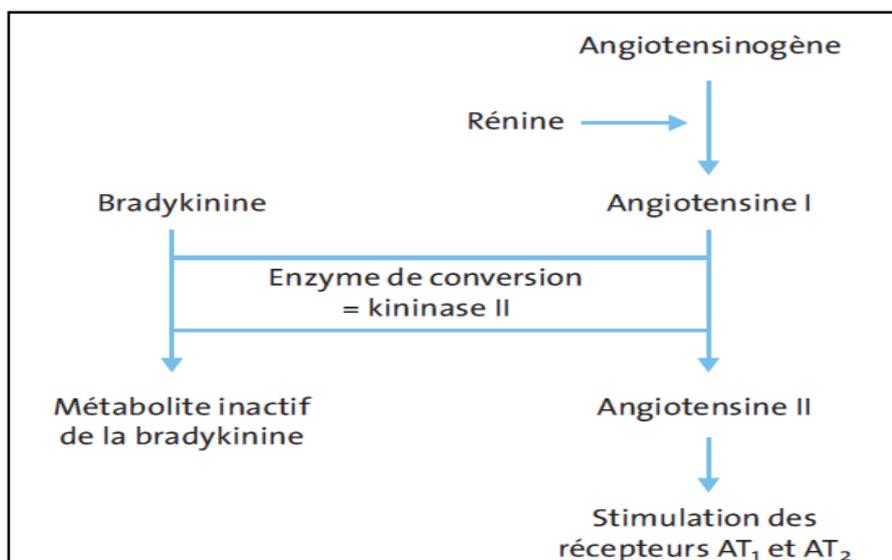


Figure n° 13: schéma du système rénine-angiotensine [41].

4) Mode d'action des IEC [1], [39], [41], (Figure n°14)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée aussi kininase II car elle inhibe les kinines en particulier la bradykinine) est en grande partie responsable de la formation d'angiotensine II (peptide actif) à partir de l'angiotensine I et de la dégradation de la bradykinine (environ 75% de la bradykinine) en peptides inactifs.

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion. Ils suppriment donc l'action de l'angiotensine II et augmentent le taux de bradykinine. Cette augmentation de la concentration de bradykinine est la conséquence d'effets secondaires tels que la toux et l'angio-œdème. Cependant, de nouvelles études ont permis de mieux comprendre le mécanisme d'action. En effet, il ne s'agirait pas d'une augmentation du taux de bradykinine mais plutôt de l'accumulation d'un métabolite de la bradykinine : le *desARG₉Bradykinine*. De plus, il a été constaté que les patients, ayant un angio-œdème sous IEC, possèdent un déficit en aminopeptidase P ou APP (enzyme clé du système des kinines). Cette enzyme permet de métaboliser le *desARG₉Bradykinine*. L'inhibition de l'enzyme de conversion et la diminution de l'activité en aminopeptidase P favorisent donc l'accumulation de *desARG₉Bradykinine* dans l'organisme.

Un autre peptide semble jouer un rôle dans la formation des angio-œdèmes sous IEC : la substance P. La substance P est un peptide pro-inflammatoire impliqué dans le processus de la douleur et dans la formation des œdèmes (augmentation de la perméabilité capillaire). Elle est dégradée par la dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4) et par l'enzyme de conversion de

l'angiotensine. Il a été démontré que l'activité de la DDP-4 est diminuée chez les patients ayant un angio-œdème sous IEC.

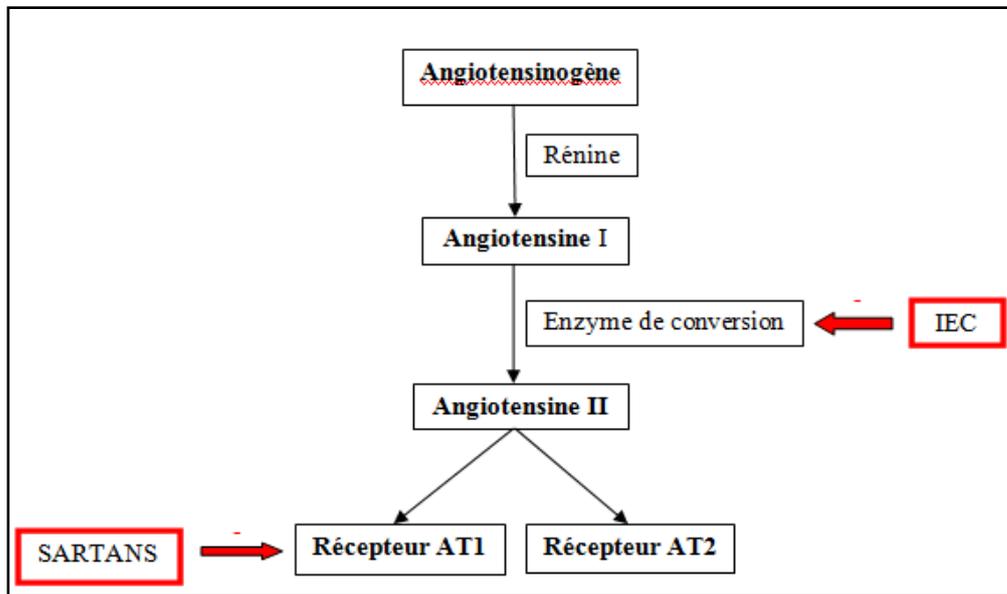


Figure n°14 : Mode d'action des IEC et des SARTANS.

5) Mode d'action des SARTANS [1], [39], [41], (Figure n°14)

Les SARTANS ont des effets très semblables à ceux des IEC mais n'entraînent pas l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Ils bloquent les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, entraînant une augmentation du taux plasmatique d'angiotensine II.

Les angio-œdème sous SARTANS semblent induit par l'augmentation du taux de bradykinine par stimulation du récepteur AT₂ de l'angiotensine II en réponse à une augmentation du taux angiotensine due au blocage des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II par les SARTANS.

6) Epidémiologie [1], [39], [40], [41]

Le premier cas d'angio-œdème sous IEC a été décrit en 1984 et en 1995 pour les SARTANS.

Il constitue environ 11% des angio-œdèmes.

La prise d'IEC expose à un risque d'angio-œdème chez environ 0,1% à 1% des patients traités. Le risque de faire un angio-œdème sous SARTANS est plus faible par rapport aux IEC.

7) Au niveau biologique [2]

Il n'y a pas de déficit en C1-inhibiteur, son taux et son activité fonctionnelle sont normaux. Il est nécessaire cependant de doser le C1-inhibiteur afin d'éliminer un angio-œdème acquis ou héréditaire qui aurait pu être révélé par la prise d'un IEC ou d'un SARTAN.

8) Le traitement [1], [2], [5], [39], [41]

Le traitement lors d'une crise d'angio-œdème sera l'Acide tranexamique ou le concentré de C1-inhibiteur en fonction de sa sévérité. L'éviction de tout les IEC est obligatoire car la poursuite du traitement entraîne des crises d'angio-œdèmes de plus en plus importantes. Le remplacement des IEC par les SARTANS n'est pas conseillé car il a été constaté que 20 à 30% (réaction croisée) des patients présentant un angio-œdème sous SARTANS en avaient déjà fait sous IEC.

IX. La démarche diagnostique [1], [2], [14], [27]

Les médiateurs responsables de l'œdème ainsi que le traitement est fonction du type d'angio-œdème. Il est donc primordial de faire un diagnostic étiologique précis afin de pouvoir choisir le traitement adapté (Figure n°15).

La démarche diagnostique repose sur les données cliniques, biologiques et également grâce aux éléments recueillis pendant l'interrogatoire du patient.

- **1^{ère} étape** : l'interrogatoire, afin de définir le contexte. Un certain nombre de données sont à recueillir :
 - âge de début de la maladie,
 - fréquence et durée des poussées,
 - urticaire associée ou non,
 - histoire familiale,
 - terrain atopique,
 - variation suivant les jours, les saisons, le travail, les vacances, le week-end,
 - maladies auto-immunes
 - voyages à l'étranger,
 - événement déclenchant : exercice, agent physique, médicament, chaleur, froid...,
 - influence hormonale chez la femme : grossesse, règles, pilules oestro-progestatives...,

- impact sur la vie,
 - présence de douleurs abdominales,
 - nombre d'angio-œdèmes laryngés.
- **2^{ème} étape** : les données cliniques (Figure n°16) et biologiques, afin de caractériser l'angio-œdème.
 - **3^{ème} étape** : la réponse thérapeutique aux corticoïdes et aux antihistaminiques. Devant un angio-œdème isolé, on devra regarder la réponse thérapeutique à la corticothérapie (traitement de la crise) et aux antihistaminiques (traitement de fond au long court). L'échec à un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques, permet d'orienter le diagnostic vers un angio-œdème bradykinique. L'efficacité d'un traitement au long court par l'acide tranexamique dans la prévention des crises permet de confirmer le diagnostic.

	Angio-œdèmes histaminiques	Angio-œdèmes bradykiniques
<i>Durée</i>	Moins d'une journée	Plusieurs jours
<i>Urticaire</i>	Associée dans 60% des cas au minimum	Absente
<i>Atteinte digestive</i>	Exceptionnelle	Fréquente
<i>Atteinte laryngée</i>	Possible	Possible
<i>Anti-histaminiques</i>	Efficaces	Inefficaces
<i>Corticoïdes</i>	Efficaces en moins de 3 heures	Inefficaces
<i>Contexte</i>	Atopie, prise d'AINS ou pénicillines...	Prise d'IEC ou de SARTAN, grossesse, prise de pilule contraceptive

Figure n°15 : diagnostic différentiel des angio-œdèmes histaminiques et bradykiniques [2], [27].

Lorsque le diagnostic d'un angio-œdème bradykinique est posé, il faut en préciser le type : en plus des éléments obtenus par l'interrogatoire et par l'examen clinique, un bilan biologique est réalisé (Tableau n°5):

- on va rechercher un déficit en C1-inhibiteur : dosage pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur. Le taux de C1-inhibiteur est mesuré par néphélobimétrie et l'activité de C1-

inhibiteur est évalué par des tests enzymatiques. Si les résultats confirment un déficit, un deuxième dosage sera réalisé afin de confirmer les résultats.

- dosage du composant C4 du complément
- dosage du composant C1q du complément et recherche d'anticorps anti-C1-inhibiteur : uniquement en cas de suspicion d'angio-œdème acquis.
- la recherche de mutation sur le gène SERPING1 sera réalisée en cas de doute entre un AOH de type I ou II avec un AOH de type III ou un AO acquis.
- la recherche de la mutation sur le gène F12 sera recherchée en cas AOH de type III. Si une mutation est trouvée, elle pourra être recherchée dans la famille du patient.

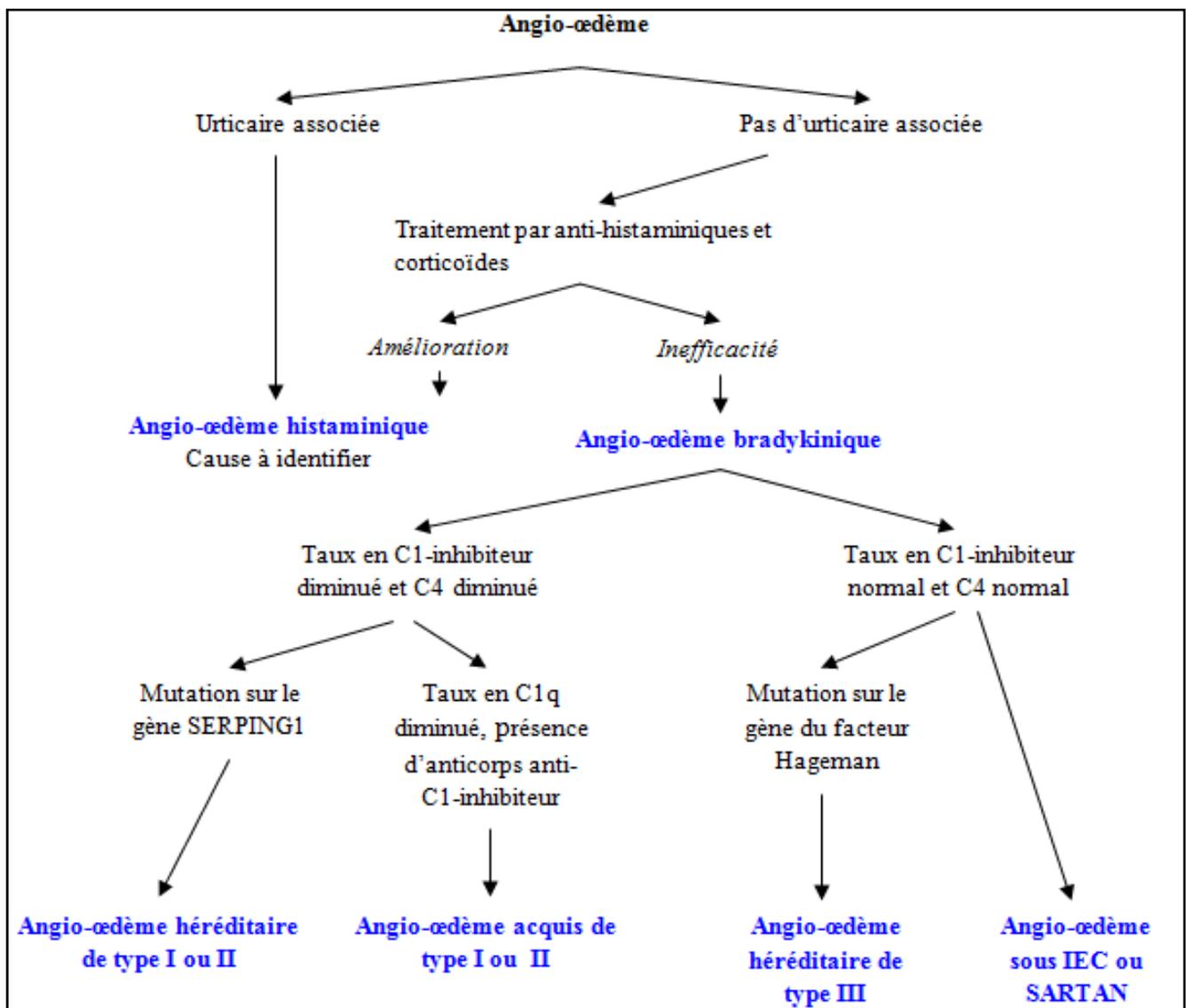


Figure n°16 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des angio-œdèmes [1], [27].

Angio-œdèmes bradykiniques		Clinique	Biologie	Génétique
<i>Associé à un déficit en C1-inhibiteur</i>				
Héréditaire	Type I	Contexte familial	Baisse du taux en C1-inhibiteur et en C4	Mutation sur le gène de C1-inhibiteur
	Type II	Contexte familial	Baisse du taux en C4, baisse de l'activité fonctionnelle de C1-inhibiteur, taux en C1-inhibiteur normal	Mutation sur le gène de C1-inhibiteur
Acquis	Type I	Syndrome lymphoprolifératif ou maladies auto-immunes associées	Baisse du taux en C1-inhibiteur, en C4 et en C1q	Pas d'anomalie génétique
	Type II	Souvent associé à une dysglobulinémie de signification indéterminée	Baisse du taux en C1-inhibiteur, en C4 et en C1q, présence d'anticorps anti-C1-inhibiteur	Pas d'anomalie génétique
<i>Sans déficit en C1-inhibiteur</i>				
Héréditaire	Type III	Touche plutôt les femmes, symptômes aggravés sous pilule contraceptive ou lors d'une grossesse	Taux normal en C1-inhibiteur et en C4, baisse possible et modérée de l'activité de C1-inhibiteur	Mutation sur le gène du Facteur Hageman (environ 20% des cas)
Acquis	Sous IEC ou SARTAN	Prise d'IEC ou SARTAN	Taux normal en C1-inhibiteur et en C4	Polymorphisme possible sur le gène de l'aminopeptidase P

Tableau n°5 : les critères pour le diagnostic et la classification des angio-œdèmes bradykiniques [14].

Partie 2: les traitements et protocoles de soins pour l'angio-œdème héréditaire

L'angio-œdème héréditaire ne répond pas aux traitements classiques des angio-œdèmes : corticoïdes et anti-histaminiques. Grâce à la recherche et à une meilleure connaissance de la maladie, des traitements ont pu être trouvés et commercialisés afin de pouvoir soigner ces d'œdèmes. Néanmoins, ces médicaments permettent uniquement de traiter les crises d'angio-œdèmes héréditaires. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour cette maladie.

Des médicaments sont disponibles en France pour traiter les crises aiguës d'angio-œdèmes et en traitement de fond pour en diminuer la fréquence lorsque les patients présentent un nombre de crises important, en particulier des œdèmes laryngés (Tableau n°6).

<i>Nom commercial</i>	<i>DCI=Dénomination Internationale Commune</i>	<i>Type de traitement</i>	<i>Disponibilité</i>
Bérinert®	Concentré en inhibiteurs de la C1 estérase humaine	Traitement des crises sévères, traitement prophylactique	Pharmacie hospitalière
Cinryze®	Concentré en inhibiteurs de C1 estérase humaine	Traitement des crises sévères, traitement prophylactique	Pharmacie hospitalière
Danatrol®	Danazol	Traitement de fond, traitement prophylactique	Pharmacie de ville
Exacyl®et Spotof Gé®	Acide Tranexamique	Traitement des crises modérées et traitement de fond	Pharmacie de ville
Firazyr®	Icatibant	Traitement des crises sévères	Pharmacie hospitalière
Ruconest®	Concentré en inhibiteurs de la C1 estérase recombinant	Traitement des crises sévères	Pharmacie hospitalière

Tableau n° 6: récapitulatif des différentes spécialités disponibles en France pour le traitement de l'angio-œdème héréditaire.

Les molécules utilisées possèdent des mécanismes d'actions variés et interviennent à différents niveaux dans la formation de l'angio-œdème (Figure n°17) :

- en substituant le C1-inhibiteur : les concentrés en C1-inhibiteur,
- en bloquant l'action de la bradykinine par antagoniste compétitif sélectif au niveau des récepteurs B₂ de la bradykinine : l'Icatibant,
- en stimulant la production de C1-inhibiteur au niveau du foie : la Danazol,
- en diminuant l'activité de la plasmine : l'Acide tranexamique.

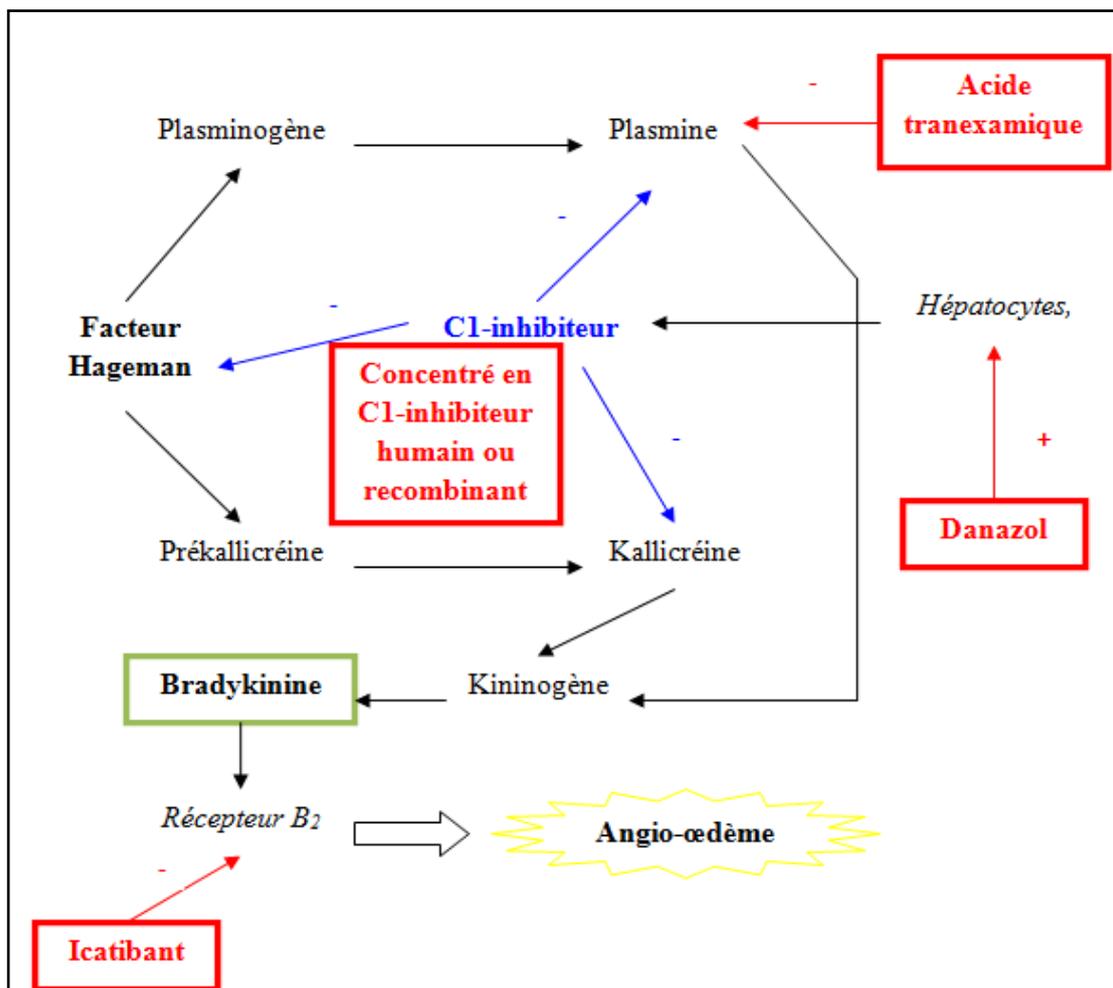


Figure n°17 : mécanismes d'action des différentes molécules utilisées dans le traitement des angio-œdèmes [19].

A. Les médicaments

I. Historique [18], [19]

1960 : premier essai de traitement de fond avec du Méthyltestostérone, et première utilisation de plasma frais congelé (traitement de crise).

1972 : efficacité démontrée de l'Acide aminocaproïque dans le traitement des crises, et efficacité de l'Acide tranexamique comme traitement de fond.

1976 : efficacité démontrée du Danazol comme traitement de fond.

1980 : première utilisation du concentré en C1-inhibiteur dans le traitement des crises.

1999 : obtention de l'AMM¹² française pour l'Estérasine (concentré en C1-inhibiteur).

2004 : essais cliniques de l'Icatibant, DX-88 (Ecallantide), concentrés en C1-inhibiteur, concentrés en C1-inhibiteur recombinant.

2005 : retrait de l'Estérasine. Il est remplacé par le Béринert® (concentré en C1-inhibiteur, disponible en ATU de cohorte¹³).

2009 : obtention de l'AMM française pour le Firazyr® (Icatibant) et Béринert®. Kalbitor® (Ecallantide) et Cinryze® (concentré en C1-inhibiteur) obtiennent l'AMM américaine.

2011 : obtention de l'AMM française pour le Ruconest® (concentré en C1-inhibiteur recombinant).

2013 : obtention de l'AMM française pour le Cinryze®.

¹² **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché, permettant de commercialiser un nouveau médicament. Elle est délivrée par les autorités compétentes nationales ou européennes [44].

¹³ **ATU de cohorte**: Autorisation Temporaire d'Utilisation délivrée, à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament, pour un groupe de patients donné, permettant l'utilisation d'un médicament ayant pas encore obtenu une AMM [45].

II. Les médicaments utilisés pour le traitement des crises aiguës

1) Le Bérinert®

a) Présentation [2], [19], [46], [47], [48]

Il s'agit d'un médicament dérivé du sang. Le Bérinert® est un concentré en inhibiteur de la C1 estérase, il est produit à partir du plasma humain. Ce concentré est obtenu après purification, pasteurisation et lyophilisation.

Il a obtenu l'AMM en France en Juillet 2009. Avant 2009, il était disponible en France en ATU. Il a été également autorisé à être commercialisé dans les vingt-sept pays de l'Union Européenne par l'EMA¹⁴ et aux Etats-Unis par la FDA¹⁵. Il est fabriqué par le laboratoire CSL Behring.

Il est réservé à un usage hospitalier (il est donc disponible uniquement dans les PUI¹⁶). Il est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I). Les patients peuvent l'avoir à leur domicile par rétrocession hospitalière (inscrit sur la liste des rétrocessions). Il est pris en charge par la Sécurité sociale.

b) Indication [2], [19], [46], [47]

Ce médicament est indiqué dans le traitement des crises sévères de l'angio-œdème héréditaire de type I et II. Il peut être utilisé en traitement prophylactique avant une intervention.

Il peut être également utilisé en traitement de fond lorsque l'Acide Tranexamique et/ou le Danazol ne sont pas suffisants (hors AMM).

c) Propriétés pharmacologiques [46], [47]

Le Bérinert® permet de substituer le C1-inhibiteur qui est manquant chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire. Il augmente les concentrations sériques en C1-inhibiteur et restaure transitoirement la régulation naturelle des différents systèmes mis en jeu dans la pathologie (Figure n°17 page 48). Il empêche ainsi l'activation excessive du système kallikréine-kinine qui permet la formation de bradykinine, et empêche également l'activation excessive de la voie classique du complément qui aboutit à la formation en C2 à activité *kinine-like*.

¹⁴ **EMA** : European Medicines Agency, il s'agit de l'agence européenne du médicament qui autorise la commercialisation des médicaments dans l'Union Européenne [44].

¹⁵ **FDA** : Food and Drug Administration, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments qui autorise la commercialisation des médicaments sur le territoire américain [49].

¹⁶ **PUI** : Pharmacie à Usage Intérieure, Pharmacie se trouvant dans les hôpitaux.

d) Administration [2], [19], [46], [47]

Ce médicament est administré par voie intraveineuse, par perfusion, par du personnel qualifié. Il peut être administré en auto-injection par le patient après une formation avec du personnel de santé qualifié.

Le médicament agit rapidement après administration en 20 minutes. Il est immédiatement disponible dans le plasma avec une concentration plasmatique correspondant à la dose administrée.

e) Précaution d'emploi [46], [47]

Les procédés de fabrication permettent d'inactiver les virus enveloppés (le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH, les virus de l'hépatite B et C), mais l'efficacité de l'inactivation contre les virus non enveloppés est limitée (en particulier avec le parvovirus B19 qui est très résistant). Le risque de transmission de virus ne peut pas être totalement exclu (aucun cas de séroconversion virale n'a été rapporté). Il est donc recommandé aux patients d'être vaccinés contre les hépatites A et B avant de commencer un traitement par Béринert®.

f) Contre-indications [46], [47]

Il existe actuellement peu de contre-indications. La seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients, mais aucun cas d'hypersensibilité n'a été rapporté depuis son utilisation.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse.

g) Grossesse et allaitement [46], [47]

Grossesse :

Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Ce médicament est un composant physiologique du plasma humain. C'est pourquoi, aucune étude de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'a été réalisée chez les animaux et aucun effet indésirable sur la fertilité, le développement pré-natal et post-natal n'est attendu chez l'homme.

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est déconseillée, cependant il pourra être administré si nécessaire (balance bénéfices/risques).

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, mais son haut poids moléculaire laisse supposer qu'il ne puisse pas passer dans le lait.

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée. Cependant, il pourra être administré si nécessaire (balance bénéfices /risques).

h) Effets secondaires [46], [47]

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : nausées, douleurs, spasmes musculaires et dysgueusie¹⁷.

D'autres effets indésirables ont été observés mais ils restent rares : thrombose, fièvre, réaction au point d'injection, réaction d'hypersensibilité, réaction ou choc anaphylactique.

2) Cinryze®

a) Présentation [19], [46], [47], [48]

Comme le Bérinert®, il s'agit d'un concentré en C1-inhibiteur, obtenu à partir du plasma humain (médicament dérivé du sang). Ce médicament possède un procédé de fabrication différent de celui du Bérinert® : ce concentré est hautement purifié, pasteurisé et nano-filtré. Ce procédé est destiné à réduire le risque de transmission virale.

Nouveau médicament en France, il a obtenu l'AMM en Mars 2013. Ce médicament est autorisé à être commercialisé aux Etats-Unis depuis 2008 par la FDA. Il est fabriqué par le laboratoire ViroPharma.

Il est réservé à un usage hospitalier (il est donc disponible uniquement dans les PUI). Il est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I). Les patients peuvent l'avoir à leur domicile par rétrocession hospitalière (inscrit sur la liste des rétrocessions). Ce médicament est pris en charge par la Sécurité sociale.

b) Indication [46], [47]

Ce médicament est utilisé en traitement prophylactique avant une intervention chez les adultes et adolescents présentant un angioedème héréditaire de type I ou II. Il est également indiqué dans la prévention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes, intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements

¹⁷ Dysgueusie : altération du goût [50].

préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

c) Propriétés pharmacologiques [46], [47]

Le Cinryze® permet de substituer le C1-inhibiteur qui est manquant chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire. Il augmente les concentrations sériques en C1-inhibiteur et restaure transitoirement la régulation naturelle des différents systèmes mis en jeu dans la pathologie (Figure n°17 page 48). Il contrôle ainsi la formation de l'œdème.

d) Administration [46], [47]

Ce médicament est administré par voie intraveineuse, par perfusion, par du personnel qualifié. Il peut être administré en auto-injection par le patient après une formation préalable par un professionnel de santé qualifié. Il est immédiatement disponible dans le plasma avec une concentration plasmatique correspondant à la dose administrée. Il permet une augmentation importante de la concentration en C1-inhibiteur dans l'heure suivant l'administration.

e) Précaution d'emploi [46], [47]

Les procédés de fabrication permettent d'inactiver les virus enveloppés (le VIH, les virus de l'hépatite B et C) et les virus non enveloppés (le parvovirus B19, le virus de l'hépatite A). Le risque de transmission de virus ne peut pas être totalement exclu. Il est donc recommandé aux patients d'être vaccinés contre les hépatites A et B avant de commencer un traitement par Cinryze®.

f) Contre-indications [46], [47]

Il existe actuellement peu de contre-indications. La seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse.

g) Grossesse et allaitement [46], [47]

Grossesse :

Il y a peu de données disponibles sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'utilisation d'un concentré en C1-inhibiteur au cours d'un nombre limité de grossesses n'a montré aucun effet délétère sur la grossesse ou sur le fœtus. Aucun effet maternel ou embryofœtal du traitement n'a été observé lors des études sur la reproduction chez des rats à des doses allant jusqu'à 28 fois la dose clinique recommandée.

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est déconseillée, cependant il pourra être administré si nécessaire (balance bénéfices/risques).

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ne peut être pas exclu.

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée. Cependant, il pourra être administré si nécessaire (balance bénéfices /risques).

h) Effets secondaires [46], [47]

Ce médicament semble bien toléré, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une éruption cutanée (au point d'injection, abdomen, mains, poitrine).

D'autres effets indésirables ont été observés, mais ils semblent beaucoup moins fréquents : étourdissements, céphalées, hyperglycémie, thromboses veineuses, toux, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, érythème, prurit, œdèmes des articulations, douleurs articulaires et musculaires, gêne thoracique.

3) Le Ruconest®

a) Présentation [19], [46], [47], [48]

Ce médicament est récent, il est commercialisé en France depuis Mai 2011. Il est commercialisé par le laboratoire Pharming Group N.V.

Il est composé d'une molécule appelé le Conestat alfa, qui est un concentré en C1-inhibiteur recombinant. Il s'agit d'un médicament dérivé du sang. Il est extrait du lait de lapines exprimant le gène codant pour le C1-inhibiteur humain. La séquence d'acides aminés du Conestat alfa est identique à celle du C1-inhibiteur endogène. Il s'agit d'un analogue du C1-inhibiteur humain.

Il est réservé à un usage hospitalier (disponible uniquement dans les PUI). Il est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I). Les patients peuvent l'avoir à leur domicile par rétrocession hospitalière (inscrit sur la liste des rétrocessions). Il est pris en charge par la Sécurité sociale.

b) Indication [46], [47]

Ce médicament est indiqué dans le traitement des crises sévères de l'angio-œdème héréditaire de type I et II.

c) Propriétés pharmacologiques [46], [47]

Il possède les mêmes propriétés que le Bérinert® ou le Cinryze®. Le Ruconest® permet de substituer le C1-inhibiteur qui est manquant chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire (Figure n°17 page 48).

La cinétique de l'inhibition s'est révélée comparable à celle observée pour le Berinert®.

d) Administration [46], [47]

Ce médicament est administré par voie intraveineuse, par perfusion, par du personnel qualifié.

e) Précaution d'emploi [46], [47]

Le Conestat alfa est extrait du lait de lapines transgéniques et contient des traces de protéines de lapin. Avant l'instauration du traitement par ce médicament, les patients devront être testés afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin au moyen d'un test validé pour les anticorps IgE contre l'épithélium de lapin (squames), tel que le système ImmunoCap® (laboratoire Phadia). Seuls les patients ayant présenté des résultats négatifs à un test de ce type devront être traités par ce médicament. Le test pour la détection des anticorps IgE devra être répété une fois par an ou bien après dix traitements.

Comme pour les concentrés en C1-inhibiteurs humains, le risque de transmission de virus ne peut pas être totalement exclu, malgré des procédés de fabrication permettant d'inactiver les virus enveloppés (le VIH, les virus de l'hépatite B et C) et les virus non enveloppés. Il est donc recommandé aux patients d'être vaccinés contre les hépatites A et B avant de commencer un traitement par Ruconest®.

f) Contre-indications [46], [47]

Ce médicament est contre-indiqué: en cas d'allergie avérée ou suspicion d'allergie au lapin, en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.

Il existe une interaction médicamenteuse avec les médicaments contenant l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA (Actilyse® : Alteplase). Le Ruconest® ne devra pas être administré en même temps que celui-ci.

g) Grossesse et allaitement [46], [47]

Grossesse :

Il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les femmes enceintes. Une toxicité reproductive a été observée dans une étude chez l'animal.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le médecin estime que les bénéfices l'emportent sur les risques possibles.

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur le passage de ce médicament dans le lait maternel, mais son haut poids moléculaire laisse supposer qu'il ne puisse pas passer dans le lait. Il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les femmes qui allaitent. Cependant, une toxicité reproductive a été observée dans une étude chez l'animal.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant l'allaitement sauf si le médecin estime que les bénéfices l'emportent sur les risques possibles.

h) Effets secondaires [46], [47]

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont : œdème, vertige, céphalée, paresthésie¹⁸, urticaire, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, irritation de la gorge.

4) Le Firazyr®

a) Présentation [2], [19], [46], [47], [48]

La molécule contenue dans ce médicament est appelé Icatibant, il s'agit d'un décapeptide de synthèse ayant une structure similaire à celle de la bradykinine mais comportant 5 acides aminés non protéinogènes.

Il est fabriqué par le laboratoire Shire Orphan Therapies GmbH. Il est commercialisé en France depuis Octobre 2009. Il a aussi été autorisé à être commercialisé dans les vingt-sept pays de l'Union-Européenne par l'EMA. Il s'agit d'un médicament orphelin pour l'indication orpheline : traitement de l'œdème angioneurotique (inscription au registre communautaire des médicaments orphelins).

Il est réservé à un usage hospitalier (disponible uniquement dans les PUI). Il est disponible uniquement sur ordonnance (Liste I). Les patients peuvent l'avoir à leur domicile par rétrocession hospitalière (inscrit sur la liste des rétrocessions). Ce médicament est pris en charge par la Sécurité sociale.

C'est actuellement le seul médicament ayant une administration sous-cutanée.

¹⁸ **Paresthésie** : désigne un trouble de la sensibilité, se traduisant par des picotements, des fourmillements, engourdissements au niveau d'une zone du corps en particulier les membres et leurs extrémités (bras, mains, jambes, pieds). Il est désagréable et non douloureux [51].

b) Indication [2], [19], [46], [47]

Ce médicament est indiqué dans le traitement des crises sévères de l'angio-œdème héréditaire de type I et II.

c) Propriétés pharmacologiques [46], [47]

L'Icatibant est un antagoniste compétitif sélectif au niveau des récepteurs B₂ de la bradykinines (Figure n°17 page 48). Cette molécule permet d'éviter le développement de l'hypotension, de la vasodilatation (responsable de l'œdème) et de la tachycardie réflexe induite par la bradykinine.

d) Administration [2], [19], [46], [47]

Ce médicament est administré par voie sous-cutanée au niveau de la région abdominale par du personnel qualifié ou en auto-injection par le patient (après une formation avec du personnel de santé qualifié).

Ce médicament agit en 40 à 60 minutes après administration.

e) Contre-indications [46], [47]

Ce médicament est contre-indiqué : en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients.

Il est également contre-indiqué chez les enfants et les jeunes adultes (de 0 à 18 ans) car il n'existe pas de données pédiatriques disponibles concernant l'efficacité et la tolérance du produit.

Ce médicament devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant : une cardiopathie ischémique, un infarctus du myocarde, un angor, une pathologie ou une insuffisance coronarienne, car il existe un risque de complication cardiovasculaire.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse.

f) Grossesse et allaitement [46], [47]

Grossesse :

Aucune donnée n'est disponible sur l'exposition des femmes enceintes à l'Icatibant. Des études menées chez l'animal (rat et lapin) ont montré des effets sur l'implantation utérine et la mise bas, mais le risque chez l'homme n'est pas connu.

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque pour le fœtus.

Allaitement :

L'Icatibant est excrété dans le lait des rats femelles en lactation à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le sang maternel. Aucun effet n'a été constaté dans le développement post-natal des rats nouveau-nés.

Cependant, on ne sait pas si l'Icatibant est excrété dans le lait maternel humain. Il est donc recommandé aux femmes allaitantes souhaitant prendre ce médicament de ne pas allaiter pendant les 12 heures qui suivent l'administration du traitement.

g) Effets secondaires [46], [47]

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont : vertige, céphalée, nausées, éruption cutanée, érythème cutané, prurit, réaction au point d'injection (hématome, ecchymose, sensation de brûlure/chaleur, érythème, œdème, prurit, douleur, urticaire), hypoesthésie¹⁹, engourdissement, irritation cutanée, fièvre, augmentation des transaminases.

III. Les médicaments utilisés pour le traitement des crises modérées et en traitement de fond

1) L'Exacyl®

a) Présentation [2], [46], [47]

L'acide tranexamique est commercialisé en France sous deux spécialités : Exacyl® et Spotof Gé® (son générique). Il est fabriqué par le laboratoire Sanofi-aventis.

Il est disponible en Pharmacie de ville, uniquement sur ordonnance (Liste I). Il est remboursé par la Sécurité sociale (remboursement à 65 %).

b) Indications [2], [19], [46], [47]

Il est traditionnellement utilisé en cas d'accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé, d'accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique, d'accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale (dans le cas de ménorragie ou métrorragie, d'un dysfonctionnement hormonal, d'hémorragie digestive, d'adénome prostatique, de lithiase, de néoplasie maligne prostatique...).

Il est utilisé hors AMM dans le traitement des crises modérées (par voie orale ou injectable) et dans le traitement de fond (par voie orale) de l'angio-œdème héréditaire.

¹⁹ **Hypoesthésie** : diminution de la sensibilité au toucher [52].

c) Propriétés pharmacologiques [46], [47]

Il s'agit d'un anti-hémorragique fibrinolytique. Il agit par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine (Figure n°17 page 48), empêchant ainsi l'activation du composant C1 du complément. Il forme un complexe avec le plasminogène, puis reste lié à ce dernier lors de la transformation du plasminogène en plasmine. Le complexe acide tranexamique-plasmine a, vis-à-vis de la fibrine, une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre. Plusieurs études ont montré que, in vivo, l'Acide Tranexamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.

d) Administration [2], [46], [47]

Ce médicament s'administre par voie orale (comprimés, solutions buvables) ou voie intraveineuse par perfusion (solutions injectables).

e) Précaution d'emploi [46], [47]

Avant d'utiliser cette molécule, il faudra éliminer les facteurs de risque de maladie thromboembolique.

En cas d'IRC²⁰ légère ou modérée, les posologies seront adaptées en fonction de la créatinémie.

En cas de traitement au long court, un dosage des enzymes hépatiques et un examen ophtalmique (fond d'œil) seront réalisés une fois par an.

f) Contre-indications [46], [47]

Il est formellement contre-indiqué en cas : d'hypersensibilité à la molécule ou à un des excipients (en particulier l'amidon de blé), de maladie thromboembolique, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'Angor, d'infarctus du myocarde, d'AVC²¹, de coagulation intravasculaire disséminée, d'IRC sévère par risque d'accumulation dans l'organisme, de convulsions.

Il est déconseillé en cas : d'intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

²⁰ **IRC** : Insuffisance Rénale Chronique.

²¹ **AVC** : Accident Vasculaire Cérébrale.

g) Grossesse et allaitement [46], [47], [53]

Grossesse :

Au cours du premier trimestre de grossesse, les données sont insuffisantes chez les femmes enceintes traitées par l'acide tranexamique, cependant aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Aux cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse, les données disponibles sont nombreuses et rassurantes. L'acide tranexamique passe le placenta et les concentrations au cordon atteignent 60% des concentrations maternelles.

Dans le cas de l'AOH, si l'arrêt du traitement n'est pas possible, l'acide tranexamique sera continué compte tenu du bénéfice et de l'absence d'alternative plus sûre en cours de grossesse (premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse).

Pour les autres indications, on évitera l'acide tranexamique pendant le premier trimestre de grossesse. Pendant le deuxième et troisième trimestre on pourra l'utiliser quelque soit l'indication.

Allaitement :

Il y a très peu de données sur le passage de l'acide tranexamique dans le lait maternel. Cependant il a été montré qu'il passe dans le lait maternel. Des études semblent montrer que le nourrisson recevrait moins de 0.1 % de la dose maternelle lors d'un traitement par voie orale. De plus, aucun événement particulier n'a été signalé chez les enfants allaités chez des mères sous traitement par acide tranexamique.

De ce fait, l'acide tranexamique pourra être utilisé si nécessaire au cours de l'allaitement.

h) Effets secondaires [46], [47]

L'acide tranexamique est bien toléré, les effets secondaires sont rares :

- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées.
- troubles cardiovasculaires : malaise avec hypotension, avec ou sans perte de connaissance (généralement suite à une injection intraveineuse rapide, très rarement après une administration orale), manifestations thromboemboliques.
- convulsions, particulièrement en cas de facteur de risque ou d'antécédents de convulsions.
- réactions allergiques : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique) et des éruptions cutanées diverses.

L'acide tranexamique ne présente pas de signe spécifique de surdosage. Sa marge thérapeutique est large.

2) **Le Danatrol®**

a) **Présentation [2], [46], [47]**

La molécule active est le Danazol, il s'agit d'une substance anti-gonadotrope.

Il est fabriqué par le laboratoire Sanofi-arventis.

Il est disponible en Pharmacie de ville, uniquement sur ordonnance (liste I). Il est remboursé par la Sécurité sociale (remboursement à 65 %).

b) **Indications [2], [19], [46], [47]**

Il est utilisé en traitement de fond dans l'angio-œdème héréditaire en association à l'Acide Tranexamique lorsque l'effet de celui-ci est insuffisant. Il peut être aussi indiqué en traitement prophylactique.

Il est également utilisé dans le traitement de l'endométriose. Il permet de traiter les symptômes et/ou de réduire l'importance des foyers endométriotiques. Le Danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements.

c) **Propriétés pharmacologiques [46], [47]**

Le Danazol est une substance antigonadotrope (il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires FSH²² et LH²³). C'est un dérivé synthétique isoxazole de l'éthistérone, ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés estrogéniques et progestatives.

Dans l'angio-œdème héréditaire, le Danazol entraîne une augmentation de la synthèse hépatique du C1-inhibiteur et du C4 (Figure n°17 page 48).

d) **Administration [46], [47]**

Ce médicament s'administre par voie orale.

²² **FSH**: Follicle Stimulating Hormone ou Hormone FolliculoStimulante.

²³ **LH**: Hormone Lutéinisante.

e) Précaution d'emploi [46], [47]

Lors d'un traitement au long cours, une surveillance biologique et échographique du foie et ainsi qu'un bilan lipidique seront effectués une fois par an.

f) Contre-indications [46], [47]

Ce médicament est formellement contre-indiqué en cas de : thrombose, maladie thromboembolique, thrombophlébite, hépatite, porphyrie hépatique, IRC, insuffisance cardiaque modérée et sévère, hémorragie génitale, grossesse et allaitement, hypersensibilité à la molécule ou à l'un des excipients, tumeur androgénodépendante.

Ce médicament devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant : une atteinte hépatique, une atteinte rénale, une hypertension artérielle, une atteinte cardiovasculaire, une rétention hydrosodée, un diabète, une polyglobulie, une épilepsie, des convulsions, une dyslipidémie, une hyperlipidémie, un traitement antérieur par stéroïdes, des migraines.

Le Danazol peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage chez les sportifs.

g) Interaction médicamenteuse [46], [47]

Il est déconseillé d'utiliser le Danazol avec :

- Les antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémiant) : le Danazol a un effet diabétogène. Si l'association ne peut être évitée : renforcement de l'autosurveillance glycémique et adaptation de la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le Danazol et après son arrêt.
- La Simvastatine : risque majoré de rhabdomyolyse.

Il faudra également être prudent avec :

- La Carbamazépine : augmentation des taux plasmatiques de Carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Il faudra renforcer la surveillance clinique et réduire la posologie de la Carbamazépine.
- La Warfarine : augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou le système fibrinolytique. Il faudra contrôler plus souvent le taux de prothrombine et surveiller l'INR et adapter la posologie de l'anticoagulant pendant et après l'arrêt du Danazol.
- La Ciclosporine et le Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines de la Ciclosporine et du Tacrolimus par inhibition de leur métabolisme hépatique. On

surveillera les concentrations sanguines de l'immunosuppresseur pendant l'association et après son arrêt, avec contrôle de la fonction rénale.

h) Grossesse et allaitement [46], [47], [53]

Grossesse :

L'utilisation du danazol en traitement prolongé à partir de huit semaines d'aménorrhée est contre-indiquée : des cas de virilisation du fœtus féminin sont décrits le plus souvent à partir de la fin de la 8ème semaine d'aménorrhée et pour une durée de traitement prolongée. Si une grossesse débute pendant le traitement, celui-ci doit être arrêté. En cas d'exposition en cours de grossesse, une surveillance échographique orientée sur les organes génitaux externes est recommandée.

Allaitement :

Le Danazol est potentiellement virilisant pour l'enfant. Le traitement devra donc être arrêté au cours de l'allaitement. Si le traitement par Danazol ne peut pas être interrompu, l'allaitement sera arrêté.

i) Effets secondaires

Le Danazol est souvent mal toléré, il provoque de nombreux effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents sont:

- Effets androgéniques : acné, prise de poids, séborrhée, hirsutisme, chute de cheveux, modification du timbre de la voix , troubles du cycle menstruel, hémorragies intermenstruelles, aménorrhées, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, irritation vaginale, augmentation de l'appétit, modification de la libido
- troubles de la peau : prurit, éruptions cutanées, réactions de photosensibilisation
- troubles du système nerveux : anxiété, humeur dépressive, nervosité, céphalées
- troubles musculo-squelettiques : myalgies, arthralgie
- troubles cardio-vasculaires : hypertension artérielle, palpitations
- troubles du métabolisme : dyslipidémie, diabète...

Il peut être également responsable d'effets indésirables graves (rares) : hépatite, adénome hépatique, hépato-carcinome.

IV. Les nouvelles molécules

1) Ecallantide [48], [54], [55]

L'ecallantide ou appelé initialement DX-88 est un inhibiteur recombinant sélectif et réversible de la kallibréine plasmatique. L'ecallantide est un polypeptide de 60 acides aminés, produit par les cellules d'une levure (*Pichia pastoris*) par génie génétique. Il empêche la libération de bradykinine (produit terminal du système kallibréine-kinine). Il s'agit actuellement de la seule molécule pouvant inhiber la kallibréine.

Les études cliniques (études de phase III) montrent une amélioration statistiquement significative des symptômes lors de crises d'angio-œdèmes modérées à sévères au bout de quatre heures après l'administration. En plus de son action rapide, elle présente peu d'effets secondaires : nausées, céphalées, vertiges. Ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée. De plus, le produit s'injecte par voie sous-cutanée, le patient pourra s'injecter le traitement lui-même après une formation préalable par un professionnel de santé qualifié.

Cette molécule a été commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de Kalbitor® depuis Décembre 2009. Il est fabriqué par le laboratoire Dyax. Actuellement, ce produit n'a pas obtenu d'AMM en Europe.

2) Cetor® [48]

Il s'agit d'un concentré en C1-inhibiteur comparable au Cinryze®. Il est fabriqué par le laboratoire Saquin. Ce laboratoire fabrique également le Cinryze® pour le compte de ViroPharma. Cetor® est commercialisé uniquement au Pays-Bas.

B. Les protocoles de soins

I. Traitement des crises chez l'adulte

1) Traitement des crises modérées [2], [19]

Le traitement repose essentiellement sur l'acide tranexamique (Exacyl® ou Spotof Gé®). Il est utilisé par voie orale (comprimés ou solutions buvables) ou par voie intraveineuse lente (solutions injectables). La dose efficace est de 1 à 2 grammes toutes les 4 heures pendant 24 à 48 heures. Le traitement doit être débuté rapidement car son efficacité peut-être diminuée quand l'œdème est installé.

Des médicaments non spécifiques de la maladie pourront être administrés en plus si nécessaire (anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques).

2) **Traitement des crises sévères [2], [46], [47], [56]**

Le traitement repose sur l'administration d'une de ces quatre molécules:

- L'Icatibant (Firazyr®) : administration de 30 milligrammes en sous-cutanée (seringue pré-remplie de 3 millilitres contenant 30 milligrammes de Icatibant). Si la réponse au traitement est insuffisante, le traitement peut être renouvelé au bout de 6 heures avec un maximum de trois injections par 24 heures.
- Les concentrés en C1-inhibiteur humains (Bérinert® ou Cinryze®) :
 - le Bérinert® : administration de 20 UI²⁴ par kilogramme de poids corporel en intraveineuse lente (solution injectable de 10 millilitres contenant 500 UI de concentré en C1-inhibiteur). En cas de réponse insuffisante au traitement une deuxième dose peut être administrée au bout d'1 heure,
 - le Cinryze® : administration de 1000 UI en intraveineuse (solution injectable de 5 millilitres contenant 500 UI de concentré en C1-inhibiteur). Une deuxième administration pourra être réalisée au bout de 60 minutes si la réponse au traitement est insuffisante ou avant les 60 minutes si le patient présente une atteinte laryngé ou si le traitement a tardé à être administré.
- Le concentré en C1-inhibiteurs recombinant (Ruconest®) : administration de 50 UI par kilogramme de poids corporel en intraveineuse (solution injectable de 14 millilitres contenant 2100 UI de Conestat alpha). En cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire de 50 UI/kg de poids corporel (jusqu'à 4200 UI/administration) peut être administrée.

En plus d'un de ces traitements, il est recommandé d'y associer l'acide tranexamique (dose identique à celle du traitement des crises modérées).

Un traitement non spécifique à la pathologie pourra être associé si nécessaire (anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques).

²⁴ **UI** : Unité internationale

3) Traitement de fond [2], [46], [47]

Un traitement de fond sera envisagé si le patient présente un de ces critères :

- le patient présente au moins une crise sévère par mois,
- le patient est limité ou gêné dans sa vie quotidienne au moins cinq jours par mois,
- le patient a eu une crise laryngée,
- le patient ne possède pas de traitement pour les crises sévères (chez lui ou à proximité).

Le traitement repose essentiellement sur deux molécules :

- L'acide tranexamique (Exacyl® ou Spotof Gé®) : administration de 1 gramme 3 fois par jour par voie orale (comprimés de 500 milligrammes ou solution buvable de 10 millilitres contenant 1 gramme d'Acide tranexamique). Il est utilisé en première intention car il est mieux toléré (moins d'effets indésirables) par rapport au Danazol.
- Le Danazol (Danatrol®) : administration de 50 à 200 milligrammes par jour par voie orale (gélules de 200 milligrammes). La dose d'entretien efficace la plus basse doit être prescrite. Ce traitement est utilisé et associé à l'acide tranexamique quand la réponse à celui-ci est insuffisante.

Si ces deux traitements sont insuffisants, contre-indiqués ou non tolérés chez le patient, un traitement de fond avec un concentré en C1-inhibiteur humain pourra être envisagé :

- Le Cinryze® : administration de 1000 UI tous les trois à quatre jours par voie intraveineuse. L'intervalle entre deux administrations sera ajusté en fonction de la réponse au traitement.
- Le Bérinert® : administration de 1500 à 2000 UI deux fois par semaine par voie intraveineuse.

II. Traitement des crises chez l'enfant

1) Traitement des crises modérées [2]

Comme chez l'adulte, le traitement repose sur l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) : 10 milligrammes par kilogramme de poids corporel toutes les 6 heures pendant 24 heures (maximum de 3 grammes par jour). Le traitement devra commencer le plus rapidement possible car son efficacité peut être diminuée lorsque l'œdème est installé.

2) Traitement des crises sévères [2], [46], [47], [56]

Le traitement consiste en l'administration du Béринert® (concentré en C1-inhibiteur humain) : 500 UI si le poids corporel est inférieur à 20 kilogrammes ou 1000 UI si le poids corporel est supérieur à 20 kilogrammes en intraveineuse lente.

3) Traitement de fond [2]

Un traitement de fond pourra être envisagé si nécessaire (repose sur les mêmes critères que chez l'adulte). Il repose sur l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) : 30 à 40 milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour en trois prises (maximum 3 grammes par jour).

Le Danazol (Danatrol®) n'est pas recommandé chez l'enfant en raison de ses effets secondaires endocriniens et métaboliques. Si un traitement sous Danazol est envisagé une surveillance de l'enfant sera mise en place : 50 milligrammes par jour puis réduire à un jour en fonction de la réponse clinique.

III. Traitement chez la femme enceinte

La grossesse peut modifier la maladie : elle peut l'améliorer dans un tiers des cas mais elle peut aussi l'aggraver dans un tiers des cas.

Une surveillance sera nécessaire durant les quatre jours suivant l'accouchement, en raison du risque d'œdème retardé.

1) Traitement des crises modérées [2]

Le traitement repose sur l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) : 1 à 2 grammes toutes les 4 heures pendant 24 heures. Comme chez l'adulte et chez l'enfant, le traitement devra être débuté le plus tôt possible.

2) Traitement des crises sévères [2], [56]

Le Béринert® (concentré en C1-inhibiteur humain) est le seul traitement des crises sévères pouvant être administré chez la femme enceinte : 20 UI par kilogramme de poids corporel en intraveineuse lente. En cas de réponse insuffisante au traitement une deuxième dose peut être administrée au bout d'1 heure.

3) Traitement de fond [2]

Un traitement de fond n'est pas recommandé, cependant cela pourra être envisagé si cela est nécessaire. Le traitement repose sur l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) : 1 gramme trois fois par jour.

Le Danazol (Danatrol®) est contre-indiqué pendant la grossesse.

4) Traitement préventif pour l'accouchement [2], [56]

Un traitement préventif pourra être nécessaire si la patiente a présenté des crises sévères répétées au cours de la grossesse. Le traitement consiste en l'administration de Béринert® (concentré en C1-inhibiteur humain) : 1000 UI en intraveineuse lente au début de l'accouchement.

Pour toute femme enceinte atteinte d'angio-œdème héréditaire, le Béринert® devra être à disposition dans la salle d'accouchement.

IV. Traitement prophylactique

La mise en place d'un traitement prophylactique chez les patients atteints de cette maladie est indispensable en cas d'intervention. En effet, toute intervention médicale, chirurgicale ou dentaire peut être un facteur déclenchant de crise d'angio-œdème. En particulier, les anesthésies générales avec intubations trachéales et les soins dentaires peuvent être responsables de crises sévères (notamment des œdèmes laryngés). Il est donc indispensable d'informer le patient sur la nécessité de mettre en place un traitement prophylactique avant une intervention afin d'en avertir les professionnels de santé.

1) Chez l'adulte [2], [56]

Trois molécules sont utilisées pour le traitement prophylactique: le Danazol (Danatrol®) et les concentrés en C1-inhibiteurs humains (Béринert® et Cinryze®).

a) En cas d'intervention en urgence

Le traitement repose sur l'administration de Béринert®: 1000 UI en intraveineuse lente une heure avant l'intervention.

b) En cas d'intervention programmée (non urgente) et soins dentaires

Le traitement consiste en :

- Danazol (Danatrol®) : 600 milligrammes par jour. Le traitement devra être commencé dix jours avant l'intervention. Un dosage du C1-inhibiteur (concentration) sera réalisé au septième jour et devra atteindre au moins 50% de la valeur cible de référence pour que l'intervention soit possible. Le traitement sera poursuivi pendant les cinq jours suivants l'intervention.
- ou Cinryze® : 1000 UI en intraveineuse vingt-quatre heures avant l'intervention.

Sur le lieu de l'intervention, un traitement par concentré en C1-inhibiteur (Bérinert® et Cinryze®) devra être disponible.

2) Chez l'enfant [2], [56]

Deux molécules pourront être utilisées : le Danazol (Danatrol®) et le concentré en C1-inhibiteurs humains (Bérinert®).

a) En cas d'intervention urgente

Le traitement repose, comme chez l'adulte, sur l'administration de Bérinert®: 20UI par kilogramme de poids corporel en intraveineuse lente une heure avant l'intervention.

b) En cas d'intervention programmée (non urgente) et soins dentaires

Chez l'enfant, le Danazol (Danatrol®) est la seule molécule pouvant être utilisée en traitement prophylactique : 10 milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement devra être commencé dix jours avant l'intervention. Un dosage du C1-inhibiteur (concentration) sera réalisé au septième jour et devra atteindre au moins 50% de la valeur cible de référence pour que l'intervention soit possible. Le traitement sera poursuivi pendant les cinq jours suivants l'intervention.

Le concentré en C1-inhibiteur (Bérinert®) devra être disponible sur le lieu de l'intervention.

Partie 3 : les améliorations dans la prise en charge des patients atteints d'angio-œdèmes héréditaires

A. Au niveau national

I. Le plan national maladies rares 2011-2014 [57], [58]

En 2004, le gouvernement a décidé que la lutte contre les maladies rares était une des priorités en matière de Santé publique. Un premier plan national maladies rares a été élaboré puis, mis en place durant une période de quatre ans (de 2005 à 2008). Ce premier plan national était constitué de dix axes d'actions. Il a permis notamment la création des 131 centres de référence maladies rares, la création de 501 centres de compétences, d'apporter un soutien au portail d'information Orphanet²⁵, de développer le monde associatif, d'accorder des moyens pour la recherche clinique et fondamentale. Grâce à ce plan, la France est considérée comme le leader européen en matière de maladies rares.

En 2008, un deuxième plan national maladies rares a été décidé par le gouvernement. Ce plan se déroulera sur une période de trois ans (de 2011 à 2014). Il est dans la continuité du premier et a pour mission d'en améliorer les points faibles. Il s'articule autour de trois grands axes qui reposent sur 15 mesures et 47 actions:

- premier axe : la qualité de la prise en charge du patient. Il repose sur huit mesures :
 - l'amélioration de l'accès au diagnostic et la prise en charge des patients (création d'une banque nationale de données maladies rares, améliorer les dispositifs de dépistages et de diagnostic...),
 - l'optimisation des modalités d'évaluation et de financement des centres de référence maladies rares,
 - l'intensification de la rédaction de protocoles nationaux de diagnostic et de soins,
 - garantir la qualité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient (faciliter l'accès aux médicaments spécifiques, faciliter les conditions de dispensation des médicaments expérimentaux, améliorer la connaissance sur l'utilisation de ces médicaments...),

²⁵ **Orphanet** : il s'agit d'un portail d'information européen sur les maladies rares. Il a pour objectif de permettre l'accès aux informations les plus récentes sur les avancées scientifiques et thérapeutiques aux malades, aux familles et aux professionnels [57].

- le développement des liens entre les acteurs de la prise en charge et de l'accompagnement,
 - l'amélioration des pratiques des professionnels de santé (améliorer les connaissances sur les maladies rares des professionnels de santé et du secteur social, développer et diffuser les recommandations de bonnes pratiques sur les situations d'urgences liées aux maladies rares...)
 - l'amélioration de l'accessibilité aux informations et en permettre sa diffusion (diffusion des informations aux patients et aux médecins traitants...),
 - Orphanet (développer son contenu et son ergonomie...)
- deuxième axe : le développement de la recherche sur les maladies rares. Il repose sur quatre mesures :
- la création de la Fondation Maladies Rares,
 - le développement des essais thérapeutiques,
 - favoriser la recherche clinique et thérapeutique translationnelle
- troisième axe : l'amplification des coopérations européennes et internationales. Il repose sur trois mesures :
- promouvoir le partage de l'expertise au niveau international via les réseaux européens de référence,
 - l'amélioration de la capacité à conduire des essais cliniques multinationaux, de l'accès aux tests diagnostiques disponibles au niveau européen et du contrôle de qualité des tests,
 - l'amélioration de l'accès au diagnostic, aux soins et à la prise en charge, à la recherche et à l'information sur les maladies rares en structurant les coopérations européennes et internationales.

Fin 2007, le ministère de la santé, de la jeunesse et des sports a élaboré une carte de soins et d'urgence et un livret d'informations sur l'angio-œdème héréditaire à l'intention des malades (Annexes n°1 et 2). La carte de soins et d'urgence est remplie par le médecin. Elle contient l'identité du patient, le traitement et les informations médicales du patient, les recommandations en cas d'urgence, les coordonnées du médecin traitant et du médecin spécialiste de la maladie. Le patient devra l'avoir toujours sur lui car, en cas d'accident ou d'intervention, les professionnels de santé pourront avoir accès aux informations concernant le patient et la maladie et ainsi adapter la prise en charge. La carte et le livret peuvent être commandés uniquement par les médecins, pour être ensuite distribués à leur patient. On peut

consulter les spécimens sur le site internet du ministère de la santé (<http://www.sante.gouv.fr/l-angioedeme-hereditaire.html>).

II. Le CREAK [59], [60]

Le CREAK est le Centre national de Référence des Angio-œdèmes à Kinines.

Ce centre de référence a été créé dans le cadre du premier plan national maladies rares (2005-2008). Il est labellisé depuis 2006 par le ministre chargé de la santé.

Il est composé d'un site principal situé dans le centre hospitalier de Grenoble (site coordonnateur), de six centres de référence et de six centres de compétence (Figure n°18). Des médecins ont ensuite souhaité rejoindre le CREAK, ils constituent les centres partenaires du CREAK (dont le centre hospitalier du Mans). L'ensemble des sites permet de couvrir le territoire français. Il regroupe des médecins et des biologistes spécialisés dans l'angio-œdème héréditaire. Les centres de compétences et les centres partenaires ont pour mission d'assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence.

Les centres de référence ont pour mission de :

- faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social,
- définir et diffuser des protocoles de prise en charge en lien avec la haute autorité de la santé (HAS) et l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM),
- coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique en lien avec l'institut national de veille sanitaire (InVS),
- participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES),
- animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux,
- être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades,
- améliorer les connaissances sur les maladies.

Le CREAK a édité un annuaire avec les coordonnées des différents sites en France et des médecins spécialistes de la maladie. Il a également mis au point un livret concernant l'angio-

œdème héréditaire à l'intention des praticiens, ainsi qu'un livret sur l'angio-œdème héréditaire à l'intention des malades.



Figure n°18 : localisation des différents sites du CREAK et des sites partenaires [59].

III. Les associations de malades

Il existe deux associations de malades d'angio-œdèmes héréditaires : l'AMSAO et l'HAEL. La première est une association française et la deuxième est une association internationale.

1) AMSAO [61]

L'AMSAO est l'Association française de Malades Souffrant d'Angio-œdèmes.

Cette association a pour mission de :

- faciliter les échanges entre les patients atteints par cette maladie et favoriser le partage d'expériences.
- améliorer l'information des patients sur l'évolution des recherches et des traitements de la maladie.
- mieux faire connaître la maladie dans les milieux médicaux.

- inciter les milieux médicaux et laboratoires pharmaceutiques à développer de nouveaux traitements mieux adaptés.

Le lien internet est le suivant : <http://www.amsao.fr>.

2) **HAEI [62]**

L'HAEI est une organisation internationale de malades atteints d'angio-œdèmes par déficit en C1-inhibiteur (International Patient Organization for C1 inhibitor deficiencies). Il s'agit d'un réseau international composé d'associations nationales de patients atteints d'angio-œdème par déficit en C1-inhibiteur.

Cette organisation a été créée suite à l'échec d'un essai clinique sur un concentré en C1-inhibiteur. En 2002, lors d'un congrès international, les représentants des malades et la communauté scientifique ont décidé de l'importance d'une meilleure coopération et coordination des informations au travers d'une alliance. Cette alliance a pour but de faciliter le partage des informations dans le monde entier entre les médecins spécialistes de l'angio-œdème héréditaire et les associations nationales de malades, et de faciliter la coordination de la recherche sur les angio-œdèmes par déficit en C1-inhibiteur. L'organisation a été enregistrée en France en 2004.

Les objectifs de l'HAEI sont :

- le développement et le soutien des organisations nationales membres à travers le monde,
- la diffusion de l'information à l'intérieur des organisations nationales membres,
- une meilleure communication avec les professionnels de la santé, les décideurs appropriés et l'industrie médicale,
- la promotion de lignes directrices internationales pour les normes de soins pour les patients à travers le monde (pour assurer un meilleur accès au diagnostic et aux soins),
- le maintien d'un site HAEI pour servir de ressource d'informations en ligne pour la communauté mondiale angio-œdème héréditaire,
- l'organisation d'ateliers internationaux,
- la promotion de la recherche scientifique et clinique pour faciliter le développement de traitements.

Le lien internet est le suivant : <http://www.haei.org/fr>, le site est écrit en anglais mais il peut être traduit en plusieurs langues dont le français.

B. Au niveau du centre hospitalier du Mans (CHM)

I. Protocole thérapeutique et liste des patients traités au CHM

1) Le protocole thérapeutique

Un protocole thérapeutique pour l'angio-œdème héréditaire a été réalisé (Annexe n°3). Il a pour but de faire connaître la maladie et les traitements aux médecins urgentistes du CHM.

Il s'agit d'un document synthétique, contenant un certains nombres d'informations :

- les informations essentielles sur la maladie (définition, classification, aspect clinique et biologique)
- les différents traitements,
- les conduites à tenir en cas de crises modérées ou de crises sévères et en cas d'intervention médical ou de soins dentaires,
- les médicaments contre-indiqués chez ces malades,
- les coordonnées du médecin référent de la maladie sur le CHM.

Après validation du document, il a été transmis aux responsables des services des urgences, des urgences pédiatriques et du SAMU (Service d'Aide Médicale d'Urgence). Il est aussi disponible sur intranet, le rendant accessible à tous les praticiens du CHM.

2) Le listing des patients traités au CHM

En plus du protocole thérapeutique, un listing des patients atteints d'angio-œdème héréditaire a été créé. Ce listing a été ensuite envoyé avec le protocole thérapeutique aux services des urgences, des urgences pédiatriques et du SAMU.

Ce listing répertorie l'ensemble des malades traités sur le CHM. Il se présente sous forme de tableau contenant différents informations :

- le nom et prénom du malade,
- le type d'angio-œdème héréditaire,
- la date de naissance,
- l'adresse et le numéro de téléphone,
- des informations complémentaires si besoin.

Il a pour but de permettre aux différents services d'urgence de reconnaître rapidement ces patients afin d'avoir une prise en charge adaptée par rapport à la maladie.

II. Questionnaire pour les patients

1) Le questionnaire destiné aux patients

a) Matériel et méthode

Il s'agit d'une enquête concernant les patients atteints d'angio-œdème héréditaire et soignés dans le service de dermatologie du CHM. Le questionnaire a pour but d'évaluer les connaissances des patients sur la maladie et sur sa prise en charge. Il a été validé par le Docteur Maillard.

Le questionnaire a été envoyé par courrier chez les patients, accompagné d'une lettre explicative. Une fois rempli par le patient, le questionnaire est renvoyé au service de dermatologie de l'hôpital.

Il comporte vingt-deux questions, qui reposent sur cinq axes (Annexe n°4) :

- la carte de soins et d'urgence et le carnet suivi de la maladie (questions 1 à 5),
- connaissance de la maladie (questions 6 à 8),
- la conduite à tenir en cas de crises modérées ou sévères (questions 9 à 11),
- connaissance sur le traitement, en particulier sur le Firazyr® (questions 12 à 15),
- connaissance des associations, désir d'informations supplémentaires (questions 17 à 20).

b) Résultats et discussion

Résultats (Annexe n°5) :

L'échantillon se compose de dix patients, âgés de vingt-trois ans à soixante et un ans. L'échantillon est majoritairement féminin. Les patients sont atteints d'angio-œdème héréditaire de type I (40%) et de type III (60%). Ils ont tous répondu au questionnaire.

Dans le premier axe, 80% des patients ne possèdent pas le carnet de suivi de la maladie et 50% ne possèdent pas la carte de soins et d'urgence. Parmi les patients possédant la carte : ils ont tous la carte sur eux et 60% d'entre-eux pensent à la présenter aux professionnels de Santé. Pour les patients, la carte est présentée essentiellement aux médecins (60% des réponses), puis aux dentistes (30% des réponses) et ensuite aux infirmières (10% des réponses).

Dans le deuxième axe, 80% des patients déclarent connaître les facteurs pouvant déclencher une crise d'angio-œdème et 60% des patients disent connaître les signes précédant la crise.

Concernant la connaissance des symptômes d'une crise sévère, 90% des patients n'ont pas répondu correctement à la question.

Dans le troisième axe, 70% des patients connaissent la conduite à tenir en cas de crise modérée. Cependant, en cas de crise sévère ils ne sont plus que 40% à connaître la conduite à tenir.

Dans le quatrième axe, 60% des patients ont du Firazyr® à disposition et ont tous bénéficié d'une démonstration d'utilisation du médicament (les patients ayant répondu négativement aux deux questions sont des patients non soignés avec ce médicament). La plupart des patients pensent à emporter avec eux un traitement pour les crises sévères (60%). La majorité connaît l'existence d'un traitement préventif à prendre avant toute intervention (70%).

Pour la question n°16, 70% des patients ont un suivi régulier avec leur médecin référent pour la maladie.

Dans le cinquième axe, 70% des patients estiment avoir eu assez d'informations sur la maladie. Cependant, la majorité des patients souhaiterait avoir des informations complémentaires (80%). La plupart d'entre-eux connaît l'existence des associations de malades (70%). Les familles des malades ont également eu des informations sur la maladie dans 90% des cas.

Pour la question n°21, aucun patient n'a rencontré de difficultés pour obtenir les médicaments dans leur pharmacie.

Discussion :

Tous les patients ont accepté de répondre au questionnaire. Globalement les patients et leurs familles ont été informés sur la maladie, mais restent demandeurs d'informations supplémentaires. La majorité des patients ont un suivi régulier pour la maladie. Le questionnaire a permis de mettre en évidence plusieurs points à retravailler : possession de la carte de soins et d'urgence et la nécessité de la présenter à tous les professionnels de Santé, connaissance des signes annonciateurs de la crise, définition d'une crise sévère, connaissance de la conduite à tenir en cas de crise sévère, l'importance d'avoir un traitement toujours à proximité.

Le questionnaire permet au médecin de voir de façon globale le niveau de connaissance des patients, mais également le niveau de connaissance individuel. Le médecin peut ainsi revoir avec chaque patient les points sur la maladie, le traitement, les conduites à tenir et les

expliquer de nouveau si nécessaire. Des consultations d'éducation thérapeutique pourront être mises en place pour aborder différents points importants avec le patient et son entourage:

- connaissance sur la maladie : savoir différencier une crise sévère et une crise modérée,
- connaissance sur le traitement des crises sévères et sur l'utilisation des médicaments (utilisation de l'icatibant par voie sous-cutanée ou d'un concentré en C1-inhibiteur par voie intra-veineuse),
- connaissance des facteurs déclenchants,
- connaissance des traitements prophylactiques,
- connaissance des médicaments contre-indiqués avec la maladie,
- avoir la carte de soins et d'urgence

Il est indispensable que les patients maîtrisent tous ces points pour être plus autonomes et acquérir les bons réflexes en cas de crise. En effet, les crises sont imprévisibles et peuvent engager le pronostic vital. Ces informations devront être rappelées régulièrement aux patients.

2) L'éducation thérapeutique du patient (ETP) [63], [64]

L'OMS²⁶ a établi une définition de l'éducation thérapeutique du patient (1998) : « elle a pour objet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. Il s'agit d'un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux. Cela comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial qui sont liés à la maladie et au traitement du patient. »

L'ETP s'adresse aux malades ainsi qu'à leurs familles, atteints d'une maladie chronique quelque soit le stade et l'évolution de la maladie. Elle est centrée sur le patient (intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décisions avec le patient, respect des attentes et des besoins du patient).

Elle a pour but de rendre plus autonome le malade. Elle permet au malade de comprendre la maladie et les traitements, d'éviter l'aggravation ou la survenue de complication, de coopérer avec les soignants et, d'acquérir et de conserver les compétences pour vivre avec la maladie afin d'améliorer la santé du patient et sa qualité de vie.

²⁶ **OMS** : *Organisation Mondiale de la Santé.*

L'ETP est réalisé par un professionnel de Santé formé à l'ETP et peut faire appel à une équipe pluridisciplinaire. Elle n'est pas obligatoire et le patient est libre de la refuser.

Elle comprend l'acquisition de deux types de compétences : les compétences d'auto-soins et les compétences d'adaptation. Les compétences d'auto-soins vont permettre au malade d'apprendre à soulager les symptômes de la maladie, d'adapter les doses d'un médicament, de s'initier à l'auto-traitement, de réaliser des gestes techniques et des soins, de mettre en œuvre des modifications dans le mode de vie du patient (équilibre diététique, activité physique), de prévenir les complications évitables, d'impliquer l'entourage dans la gestion de la maladie et des traitements... Les compétences d'adaptation vont permettre au patient d'apprendre à gérer les émotions et le stress, à prendre confiance en soi, à prendre des décisions et à résoudre un problème, se fixer des objectifs...

L'ETP repose sur quatre étapes :

- l'élaboration d'un diagnostic éducatif : identifier les besoins, les attentes du patient...
- définir un programme personnalisé d'ETP : définir avec le patient les compétences à acquérir,
- planifier les séances d'ETP : séances individuelles et/ou collectives,
- réalisation d'une évaluation des compétences acquises : permet de faire un bilan avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et sur ce qu'il reste à acquérir.

III. Questionnaire pharmaciens

1) Le questionnaire destiné aux pharmaciens

a) Matériel et méthode

Suite aux résultats du questionnaire destiné aux patients, un deuxième questionnaire a été réalisé pour les pharmaciens des officines où vont les patients. Le questionnaire a pour but de voir si ces pharmaciens ont déjà entendu parler de cette maladie.

Le questionnaire a été envoyé par courrier aux pharmaciens, accompagné d'une lettre explicative. Une fois remplie par le pharmacien, le questionnaire a été renvoyé au service de dermatologie de l'hôpital.

Il comporte une dizaine de questions, qui s'articule autour de six axes, permettant d'évaluer le niveau de connaissance sur la maladie (Annexe n°6) :

- la maladie (questions 1 et 2),
- les patients atteints de la maladie (questions 3 et 4),
- les traitements (question 5, 6 et 8),
- présentation de la carte de soins et d'urgence (question 7),
- désir d'informations complémentaires (question 9),
- les associations de malades (question 10).

b) Résultats et discussion

Résultats (Annexe n°7) :

Le questionnaire a été envoyé à huit pharmacies et sept d'entre-elles ont répondu au questionnaire.

Pour le premier axe, la majorité des pharmaciens n'a jamais entendu parler de la maladie ; seul un pharmacien en a déjà entendu parler. De plus, personne ne sait qu'il s'agit d'une maladie rare.

Pour le second axe, aucune pharmacie ne sait si certains de ses clients sont atteints d'angio-œdème héréditaire. Par conséquent personne n'a mis au point de message d'alerte.

Pour le troisième axe, personne ne connaît les traitements pour la maladie et un seul pharmacien connaît les médicaments à éviter chez ces malades. Aucune pharmacie n'a rencontré de difficultés dans la délivrance d'une ordonnance en rapport avec cette maladie.

Concernant la question n°7, aucun patient n'a présenté la carte de soins et d'urgence à un pharmacien.

Pour la question n°10, un seul pharmacien a connaissance de l'existence d'associations de malades.

Enfin, tous les pharmaciens souhaitent avoir des informations complémentaires sur cette pathologie.

Discussions :

La majorité des pharmaciens a répondu au questionnaire. Aucun pharmacien n'a connaissance d'avoir un patient atteint de cette pathologie.

Globalement, cette maladie n'est pas connue par les pharmaciens. Seul un pharmacien a déjà entendu parler de cette maladie. Ce pharmacien est également le seul à savoir que des médicaments sont à éviter chez ces malades et qu'il existe des associations de malades. Aucun pharmacien ne connaît les traitements disponibles.

Tous les pharmaciens interrogés souhaitent avoir des informations sur cette maladie.

Les résultats obtenus étaient prévisibles du fait qu'il s'agit d'une maladie rare. Afin d'améliorer la prise en charge des patients, il a été décidé de réaliser une plaquette explicative sur la maladie pour les pharmaciens étant en contact avec les malades.

2) **La plaquette destinée aux pharmaciens**

Cette plaquette a pour but de faire connaître la maladie aux pharmaciens (Annexe n°8). Elle se compose de quatre parties :

- la maladie,
- les traitements,
- les conseils aux malades,
- les informations complémentaires.

Ces informations vont permettre aux pharmaciens de participer plus activement à la prise en charge de ces malades : connaissance de la maladie et des traitements disponibles, rappel de conseils, surveillance des ordonnances grâce à la connaissance des médicaments contre-indiqués.

Conclusion

La recherche a permis une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu dans la pathologie. Elle a également pu mettre au point de nouveaux traitements. Les molécules actuellement disponibles possèdent des mécanismes d'action différents aboutissant à une meilleure prise en charge thérapeutique des malades : traitement des crises, traitement de fond et traitement prophylactique. La commercialisation de médicament injectable par voie sous-cutanée (Firazyr®) permet une administration plus simple pour le patient, facilitant son autonomie dans la gestion de la maladie.

La création du CREAK a amélioré la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette maladie sur tout le territoire français. Chaque centre abrite des professionnels de Santé spécialisés dans la maladie, permettant d'assurer la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile. Le CREAK met également à disposition des documents pour aider les médecins dans la prise en charge des malades (protocoles de soins, livrets explicatifs de la maladie, des cartes de soins et d'urgence...).

Au niveau du CHM, les différentes mesures ont permis d'améliorer d'avantage la prise en charge des malades. Au niveau des différents services d'urgence de l'hôpital, les médecins ont pu être informés de l'existence de la maladie permettant un diagnostic plus rapide de la maladie. Le questionnaire pour les patients a pu mettre en évidence le niveau de connaissance des patients vis-à-vis de leur maladie. Depuis le questionnaire, l'ensemble des patients possèdent la carte de soins et d'urgence et ont compris l'importance de la présenter aux professionnels de santé, en particulier aux pharmaciens.

Le questionnaire destiné aux pharmaciens a permis de mettre en évidence que les pharmaciens de ville étaient exclus de la prise en charge des malades. Par sa proximité le pharmacien est un intermédiaire privilégié entre les patients et les médecins ; il est donc important que celui-ci fasse partie de la prise en charge de ces patients. Il est primordial que les pharmaciens connaissent les médicaments contre-indiqués avec cette pathologie évitant ainsi l'apparition de crises d'angio-œdème. La création de la plaquette va permettre de faire connaître la maladie et permettre aux pharmaciens d'être actifs dans la prise en charge de la maladie.

Annexes

Annexe n°1 : la carte de soins et d'urgence.

Annexe n°2 : le livret d'informations et conseils.

Annexe n°3 : le protocole thérapeutique du CHM.

Annexe n°4 : le questionnaire destiné aux patients.

Annexes n°5 : les résultats du questionnaire destiné aux patients.

Annexes n°6 : le questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine.

Annexes n°7 : les résultats du questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine.

Annexes n°8 : la plaquette destinée aux pharmaciens d'officine.

Annexe n°1 : la carte de soins et d'urgence.



LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Angioœdème héréditaire

Hereditary angioedema

Maladie héréditaire rare liée à un déficit en C1 inhibiteur, caractérisée par la survenue d'œdèmes récidivants et imprévisibles sous-cutanés ou sous-muqueux (laryngé, abdominal et cutané).

Risque asphyxique par œdème du larynx

Signes abdominaux pouvant faire évoquer une urgence chirurgicale (occlusion).

→ Le traitement d'urgence repose sur l'injection IV de concentré de C1 inhibiteur.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.



Recommandations en cas d'urgence

L'angioœdème peut être déclenché par des traumatismes, **mêmes minimes** (intervention chirurgicale, soins dentaires, ORL, endoscopie, sutures), par la prise de certains médicaments, par une infection ou par un stress émotionnel.

Il peut aussi survenir sans facteur déclenchant.

1. En cas de crise laryngée débutante (= dysphagie, voix faible ou inaudible sans gêne respiratoire) **ou installée** (= dyspnée laryngée avec gêne respiratoire) :

- Hospitaliser immédiatement en unité de réanimation (appel du 15 ou 112) et prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge spécialisée.
- Ne pas utiliser les corticoïdes et les anti-histaminiques qui sont inefficaces dans cette situation.
- Assurer la liberté des voies aériennes avec ventilation assistée et oxygénothérapie, si besoin.
- Mettre en place, si possible, une voie d'abord.
- Débuter le traitement substitutif immédiatement par injection de concentré de C1Inh IV⁽¹⁾ :
 - Délai d'action du produit : 30 minutes.
 - Mode d'administration : en IV sur 5 minutes dans la tubulure.
 - Posologie si poids > 20 kg : 1 000 unités.
 - Posologie si poids < 20 kg : 500 unités, quel que soit le poids.
 - A renouveler 1 h après si effet insuffisant.

2. En cas de douleurs abdominales aiguës associées ou non à des vomissements pouvant faire évoquer une « crise abdominale » :

- Mettre en place une évaluation de la douleur selon les protocoles habituels.
- Débuter un traitement antalgique et un traitement symptomatique des vomissements.

⁽¹⁾ Une surveillance sérologique est à prévoir.

Titulaire de la carte

(Cardholder)

Photo d'identité

Nom :
 Prénoms :
 Né(e) le :
 Adresse :
 Téléphone : Date :

Signature du titulaire ou de son représentant légal

En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case)

1. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

2. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

3. Nom :
 Prénom : Téléphone :
 Adresse :

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

Cochez les cases correspondantes en cas de réponse positive (Please tick the boxes as appropriate)

1- Sur la maladie (Disease):

> **Date du diagnostic** (Date of diagnostic): ... / ... / ...

> **Coordonnées du laboratoire** :

> **Type du déficit héréditaire en C1Inh, cochez la case correspondante :**

Type 1 (= déficit pondéral)
 Type 2 (= déficit fonctionnel)

> **Résumé clinique :**

Date de mise à jour : ... / ... / ...
 Œdèmes atteignant la sphère ORL :

- Nombre d'épisodes :
- Commentaires :

Œdèmes abdominaux :

- Nombre d'épisodes :
- Commentaires :

Traitement par concentré de C1Inh :

- Nombre de traitement effectués :
- Commentaires :

2- Le traitement de fond :

Nom du médicament en DCI ⁽¹⁾	Date de début du traitement	Date d'arrêt du traitement	Posologie	Commentaires
	- / - / -	- / - / -		
	- / - / -	- / - / -		
	- / - / -	- / - / -		

(1) DCI : Dénomination Commune Internationale

→ → → → → → → → → → → → → → → →

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

3-Traitement préconisé, en cas d'urgence : à compléter par le médecin qui signe la carte :

Traitement d'une crise grave (forme laryngée ou forme abdominale grave) :

- Indications :
- Nom du produit :
- Posologie :
- Mode d'administration :
- Lieu de stockage éventuel :

Traitement d'une crise modérée (autres situations) :

- Indications :
- Nom du produit :
- Posologie :
- Mode d'administration :
- Lieu de stockage éventuel :

Traitement prophylactique (en cas de soins dentaires d'intervention chirurgicale programmée...):

- Indications :
- Nom du produit :
- Posologie :
- Mode d'administration :

Les autres antécédents, pathologies et mentions utiles en urgence : *Others (allergies, associated pathologies, etc.)*

.....

.....

.....

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filled in this card)

.....

.....

SPECIMEN

→ → → → → → → → → → → → → → → →

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



1. Service d'urgence de proximité :

Nom du service :

Adresse :

.....

Téléphone :

2. Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie :

Nom :

Nom du service :

Adresse :

.....

Permanence téléphonique :

3. Médecin du centre hospitalier assurant le suivi :

Nom du service :

Nom du médecin :

Adresse :

.....

Téléphone :

4. Médecin traitant :

Nom :

Adresse :

.....

Téléphone :

SPECIMEN

→ → → → → → → → → → → → → → → →

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(For further information on this disease)

Le centre de référence :

> Centre de référence des angioedèmes non-histaminiques (CREAK), CHU de Grenoble – Service de médecine interne, 3eA; CHU de Grenoble, BP 217 – 38043 Grenoble cedex 09
Tél : +33 (0)4 76 76 94 49 ou 06 21 33 67 44.

Les sites suivants :

> le site « Orphanet » : www.orpha.net :
rubrique « œdème angioneurotique » et « Orphanet-Urgences »

> AMSAO (Association des Malades atteints d'angioedèmes par déficit en C1 inhibiteur)
<http://amsao.free.fr/>

> HAEI (association internationale de patients atteints de déficits en C1 inhibiteur) :
www.haei.org



Liberté • Égalité • Fraternité
REPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé
www.sante.gouv.fr

**Maladies Rares
Info Services**
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local



AMSAD
Association des malades souffrant
d'Angioedèmes par déficit en C1 inhibiteur
31, rue de Château/fort 91400 Orsay
Tél. : 01 60 14 32 90



HAEI
Association Internationale de Malades
atteints de déficits en C1 inhibiteur
2 rue des 4 Eglises
54000 NANCY • FRANCE

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder).

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports en concertation avec des professionnels de la maladie et l'association AMSAD. Déc. 2007

SPECIMEN

Annexe n°2 : le livret d'informations et conseils.


République Française
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Informations et conseils

Angioœdème héréditaire (AOH)



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

5. **Avant tout soins dentaires, soins de la gorge (ORL), demandez conseil à votre médecin** assurant votre prise en charge habituelle.
6. **Respectez et faites respecter les contre-indications médicamenteuses** qui vous auront été signalées par votre médecin.
7. **N'interrompez pas votre traitement sans avis médical, même quand tout va bien.**
8. **Si vous partez en voyage, demandez conseil à votre médecin** qui vous indiquera la conduite à tenir.
9. **Faites connaître votre maladie à votre entourage (famille, école, travail...)** et aux personnes susceptibles de vous aider, si besoin, en cas d'urgence.
10. **En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante,** prévenez votre médecin.
11. **A l'école,** le médecin scolaire, en concertation avec les parents et le médecin traitant, organisera l'accueil de l'enfant malade par la rédaction d'un « **projet d'accueil individualisé** » (PAI).
12. **Portez toujours sur vous votre carte de soins** et présentez-la pour toute consultation médicale urgente ou non. **Pour tout conseil et complément d'informations, contactez votre médecin.**

Les règles d'or

1. **Prévoyez un suivi régulier** avec votre médecin traitant et le médecin spécialiste de l'AOH qui organiseront, avec vous, lors des consultations :
 - les examens systématiques (exemples : suivi sérologique, bilan hépatique),
 - les modalités de la prise en charge au long cours,
 - la conduite à tenir en cas d'urgence,
 - l'organisation de la prise en charge pour certains soins (soins dentaires, intervention chirurgicale, réalisation d'une fibroscopie...).
2. **En cas de gêne respiratoire, d'œdème de la face, de voix faible ou inaudible, appelez ou faites appeler immédiatement le 15 ou le 112 en indiquant votre maladie** ; si votre médecin vous a prescrit un traitement à prendre en urgence et que vous avez le médicament à votre domicile (C1Inh injectable), précisez-le à votre interlocuteur par téléphone.
3. **En cas de douleurs abdominales ou de vomissements, consultez immédiatement à l'hôpital** ; si votre médecin vous a prescrit un traitement en cas d'urgence et que vous avez à votre domicile ce médicament, apportez-le avec vous (avec l'ordonnance) et indiquez votre maladie dès votre arrivée.
4. **Informez de votre maladie votre médecin traitant, votre dentiste et tout professionnel de santé amené à vous soigner** (anesthésiste, chirurgien, gynécologue-obstétricien, infirmier, kinésithérapeute...) **et présentez-lui votre carte de soins.**

Définition

- L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie rare liée à un déficit d'une protéine du sang, appelé C1 inhibiteur (= C1Inh).
- Le C1Inh joue un rôle important de « régulation », en diminuant l'activation d'autres protéines du sang (facteur de Hageman, kallikréine, plasmine), qui sont, elles-mêmes, responsables de la fabrication de substances appelées les **kinines**.
- En cas de déficit de C1Inh, les kinines sont fabriquées en excès, en particulier, l'une d'entre elles, la **bradykinine**. La bradykinine provoque une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, d'où une **fuite liquidienne dans les tissus**, responsable des œdèmes.
- On distingue 2 types d'AOH :
 - le **type 1**, le plus fréquent (85 % des malades) se caractérise par une diminution du taux de C1Inh dans le sang,
 - le **type 2** (15 % des malades) se caractérise par un taux normal, (voire élevé) de C1Inh mais celui-ci, dans ce cas, ne fonctionne pas correctement.
- L'AOH se caractérise par des œdèmes **périodiques et imprévisibles pouvant siéger sur n'importe quelle partie du corps**, notamment, la **gorge** (risque d'obstruction des voies respiratoires) et l'**abdomen** (crise douloureuse abdominale).
- **Environ 1000 personnes (hommes et femmes)** sont atteintes d'AOH en France. Les manifestations peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie.
- **Un registre européen** permet de recenser les personnes atteintes d'AOH vivant en Europe et de suivre les problèmes de santé rencontrés par les malades. En France, les données issues des registres sont rendues anonymes et enregistrées dans le respect de la « loi informatique et liberté ».

➔ Votre médecin peut vous proposer de participer à ce registre¹, si vous le souhaitez.

1. Registre européen : www.haeregister.org

Cause

- La maladie est une **maladie génétique héréditaire** due à une altération d'un gène (= mutation) qui assure normalement la fabrication du C1Inh.
 - En cas de mutation de ce gène (situé sur le chromosome n°11), le C1Inh est soit fabriqué en quantité insuffisante (type 1), soit ne fonctionne pas correctement (type 2).
 - La mutation peut :
 - soit être **transmise par l'un des parents**, lui-même porteur du gène muté (75 % des cas),
 - soit **se produire chez une personne** (25 % des cas) dont les parents ne portent pas la mutation (= mutation de novo).
- ➔ **Dans tous les cas, la personne porteuse du gène muté a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants.**
- On dénombre plus de 250 mutations différentes du gène.
 - Les manifestations de la maladie peuvent être différentes selon les personnes, même dans une même famille ayant le même type de mutation.
- ➔ **Pour plus d'informations, demandez à votre médecin (conseil génétique).**

- **Les soins dentaires sont particulièrement à risque d'œdème de la gorge.**
 - ➔ **Prévenez votre dentiste.**
 - ➔ **Une prise en charge adaptée et certaines précautions** (exemple : éviter les médicaments contre-indiqués) **permettent de réduire le risque de survenue de complications graves.**
- Les modalités de la prise en charge de la maladie au long cours dépendent de la **gravité** et de la **fréquence des crises**.
 - ➔ Le médecin assurant votre prise en charge spécialisée, en lien avec votre médecin traitant, envisagera avec vous les **différentes alternatives thérapeutiques**. Il **définira avec vous les modalités de traitement et de suivi les plus adaptés à votre situation.**
- La **grossesse et l'accouchement** peuvent constituer des situations à risque de crises et nécessitent un suivi particulier et une adaptation du traitement.
 - ➔ **Pour toute grossesse ou projet de grossesse, consultez votre médecin.**

Pour éviter les complications ou y faire face efficacement, suivez les règles d'or.

Signes et conseils de prise en charge

- La plupart du temps, la personne atteinte d'un AOH n'a pas de manifestations apparentes de la maladie.
 - **Les œdèmes apparaissent (= la crise d'AOH) en général de façon inopinée, persistent environ 2 à 5 jours puis disparaissent.** Il y a souvent une zone de prédilection pour chaque malade.
 - Ils peuvent siéger au niveau des **mains, des pieds, du visage, du tronc**. Les manifestations, dans ce cas, peuvent être **gênantes, parfois douloureuses, mais ne sont pas dangereuses**.
 - Du fait de leur localisation, **certaines œdèmes peuvent être graves** :
 - Les œdèmes de la **gorge** peuvent obstruer les voies respiratoires et constituer une urgence vitale (risque d'asphyxie) nécessitant une prise en charge spécifique et urgente.
 - Les œdèmes **abdominaux** sont responsables de douleurs et de vomissements, parfois intenses, pouvant nécessiter une hospitalisation.
- ➔ **Demandez conseil à votre médecin qui vous indiquera la conduite à tenir dans ces situations.**
- La plupart des crises surviennent **spontanément**, sans raison apparente, mais **certaines événements peuvent les déclencher** : la prise de certains **médicaments contre-indiqués** (contraceptifs oraux par exemple), une intervention chirurgicale, une infection, un **examen** (fibroscopie), un **traumatisme même minime**, certains épisodes de la **vie génitale chez la femme**, un **stress émotionnel**.

Pour toute information concernant la maladie, consultez :
(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
rubrique « œdème angioneurotique héréditaire »
- > le site HAEI : www.haei.org
- > le site AMSAO : <http://amsao.free.fr>



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé
www.santé.gouv.fr

**Maladies Rares
Info Services**
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local

AMSAO

Association des malades souffrant
d'Angiodèmes par déficit
en C1 inhibiteur
31 rue de Châteaufort - 91400 ORSAY
TEL : 01 60 14 32 90



Association Internationale de Malades
atteints de déficits en C1 inhibiteur
2 rue des 4 Eglises
54000 NANCY - FRANCE

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Déc. 2007

Annexe n°3 : le protocole thérapeutique du CHM.

 <p>Centre Hospitalier LE MANS Notre santé, nous en prenons soin</p>	comedims			Référence : D.OP. (cellule GED)
	FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012	A réviser le : 14/052014	page(s) : 1/10

Services destinataires	Urgences adultes, urgences pédiatriques et urgences gynécologiques et obstétriques
Fonctions concernées	Médecin, sage-femme

L'absence d'urticaire et la résistance aux antihistaminiques et aux corticoïdes orientent vers un œdème bradykinique.

CAT immédiate devant une suspicion d'œdème bradykinique (patient non répertorié) :

Doser C3, C4, Cinh fonctionnel, voire pondéral (le dosage pondéral est réalisé au CHM)

Une crise sévère est définie par

- une atteinte laryngée
- une atteinte de la face
- une atteinte digestive avec une EVA>5

Protocoles de prise en charge thérapeutique, on distingue :

- 1 - En cas de prise d'IEC ou sartans
- 2 - En cas d'Oedème Angio-Neurotique Héritaire (OANH) présumé ou connu – ADULTE
- 3 - Traitement prophylactique en vue d'une intervention chirurgicale ou stomatologique
- 4 - En cas d'Oedème Angio-Neurotique Héritaire présumé ou connu - Cas particulier de l'ENFANT
- 5 - Cas de la FEMME ENCEINTE

Disponibles en fin de document :

- Circuit de prise en charge du patient au CHM et Y penser à l'arrivée aux urgence (page 5)
- Annexe n°1 : généralités : Angio-œdème héréditaire (AOH) (anciennement œdème angioneurotique)
- Annexe n°2 : POSTER résumant la prise en charge (page 10)

1 - En cas de prise d'IEC ou sartans	
<u>En cas de prise d'IEC ou sartans</u>	- Stopper l'IEC ou le sartan - Exacyl® (acide tranexamique) le plus tôt possible, dès les prodromes : 1 à 2 grammes IVL ou per os en première intention toutes les 4 à 6 heures si besoin. CI : allergie à l'acide tranexamique, thrombose évolutive. En cas de crise sévère : Firazyr® (icatibant) : 30 mg sous-cutané lente. <i>L'injection peut être renouvelée 6h après si efficacité insuffisante (maximum de 3 injections à 6h d'intervalle pendant 24h) . Délai d'action 40 à 60 minutes.</i>

 CENTRE HOSPITALIER LE MANS <i>Natale santé, nous en prenons soin</i>	comedims			Référence : D.O.P. (cellule GED)
	FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012	A réviser le : 14/052014	page(s) : 2/10

2 - En cas d'œdème Angio-Neurotique Héritaire (OANH) présumé ou connu –

ADULTE

<i>Crise modérée</i>	- Exacyl® (acide tranexamique) : 1 à 2 grammes IVL ou per os toutes les 4 à 6 heures pendant 48 heures
<i>Crise sévère</i>	- Toujours Exacyl® (acide tranexamique) : 1 à 2 grammes IVL ou per os toutes les 4 à 6 heures pendant 48 heures - Firazyr® (icatibant) : 30 mg en injection sous-cutané lente. <i>L'injection peut être renouvelée 6h après si efficacité insuffisante (maximum de 3 injections à 6h d'intervalle pendant 24h). Délai d'action 40 à 60 minutes.</i> ou Beriner® (inhibiteur de C1 estérase, humaine = C1Inh) : 20 UI/kg en IV lente <i>L'injection peut être renouvelée 1h après si besoin. Délai d'action 30 minutes.</i>
Traitement de fond si crise fréquente et/ou crise grave (œdème touchant la sphère ORL)	- Exacyl® (acide tranexamique) = contrôle de la plasminoformation : 1g x 3/j , après avoir éliminé les contre-indications - Danatrol® (danazol) = augmente la synthèse de C1Inh : 50 à 400 mg/j (200 mg par jour ou tous les 2 ou 3 jours au long cours est tolérable) en fonction de la réponse clinique , après avoir éliminé les contre indications ; traitement nécessitant une surveillance hépatique et lipidique annuelle. Pour les AOH par déficit en C1Inhibiteur (type I ou II)

3 - Traitement prophylactique en vue d'une intervention chirurgicale ou stomatologique

Intervention programmée	- Danatrol® (danazol) : 10 mg/kg/j - À commencer 10 j avant l'intervention et à poursuivre 5 jours après, puis reprendre le traitement de fond habituel. Dosage de C1Inh 3 jours avant l'intervention pour voir si le patient est répondeur (c'est-à-dire si le taux de C1 Inh est multiplié par 2). - Dans tous les cas : présence d'un anesthésiste informé et le concentré de C1Inh (Beriner®) doit être rapidement disponible en cas de besoin.
Intervention urgente	Concentré de C1 Inh (Bériner®) : 500 U (si poids < 20 kg) Ou 1 000U (si poids >20 kg) au début de l'intervention. (1 heure avant le geste)



comedims FICHE TECHNIQUE		Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		Référence : D.OP. (cellule GED)
		Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012

4 - En cas d'œdème Angio-Neurotique Hériditaire (OANH) présumé ou connu -

Cas particulier de l'ENFANT

Traitement d'une crise modérée	- Exacyl® (acide tranexamique) le plus tôt possible, dès les prodromes : 10 mg/kg/6h pendant 48 h (maximum 3 g/j).
Traitement d'une crise sévère	- toujours Exacyl® (acide tranexamique) : 10 mg/kg/6h pendant 48 h (maximum 3 g/j). - Bérinert®(inhibiteur de C1 estérase, humaine = C1Inh) : 500 U en IVL, si poids < 20 kg 1 000 U en IVL si poids ≥ 20 kg (ou 20 UI/kg)
Traitement de fond	Si les crises sont fréquentes : ≥ 1 crise par mois ou si antécédent de crise sévère (œdème touchant la sphère ORL ou crise abdominale sévère) : - Première intention : Acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) hors AMM. · Forme, présentation : comprimé de 500 mg, ampoule buvable de 1 g/10mL, ampoule injectable de 500 mg/5mL pour Exacyl ® uniquement. · Posologie : 20-40 mg/kg/j en 3 prises (avec un maximum de 3 g/jour). · Contre-indications : antécédents de thromboses ; insuffisance rénale grave ; antécédents de convulsions. - Deuxième intention : Danazol (Danatrol®) : · Posologie : 2,5 mg/kg/j (50 à 200 mg/j maximum) et essayer de réduire à 1 jour sur 2, 1 jour/semaine, trouver la dose minimale efficace. · Contre-indications : hépatopathies. Attention aux effets endocriniens et métaboliques chez l'enfant, à utiliser avec une extrême prudence chez la fille avec suivi par un endocrinologue pédiatre.

 <p>Centre Hospitalier LE MANS Nécessité, nous en prenons soin</p>	comedims			Référence : D.OP. (cellule GED)
	FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012	A réviser le : 14/05/2014	page(s) : 4/10

**5 - En cas d'œdème Angio-Neurotique Héritaire (OANH) présumé ou connu -
Cas de la FEMME ENCEINTE**

1. Traitement de fond	Eviter les traitements de fond mais l' acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) peut être utilisé à la dose de 2 à 3 g/j per os pour contrôler la symptomatologie. Le Danazol est contre-indiqué.
2. Traitement de crise :	<p>Crise sévère (oedème ORL, face, laryngé ou crise abdominale sévère) :</p> <p>Toujours Exacyl® (acide tranexamique) : 1 à 2 per os toutes les 4 à 6 heures pendant 48 heures</p> <p>+ Concentré de C1Inh (Bérinert®) : flacon de 500 unités Posologie : 20 U/kg en IVL (injecter la totalité d'un flacon entamé). NB : l'icatibant (Firazyr®) est contre-indiqué pendant la grossesse</p> <p>Crise peu sévère ou modérée :</p> <p>Acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) : 1 à 2 g per os toutes les 4 à 6h (maximum 8g/24h) pendant 12h à 24 h suivant la durée de la crise.</p>
3. Traitement au moment de l'accouchement :	<p>Prévention par Concentré de C1Inh (Bérinert®) : 20 U/kg en IVL au début du travail selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AOH type I ou II : uniquement si la patiente a présenté des crises répétées pendant la grossesse. - AO type III : préconiser un traitement préventif quelque soit l'expression clinique de l'angioedème pendant la grossesse. <p>Conseiller la péridurale. Le plasma frais congelé et le danazol sont contre-indiqués.</p> <p><u>En cas de césarienne :</u> concentré de C1 Inh (Bérinert®) 20U/kg en IVL 1h avant le geste.</p>
4. Traitement en post-partum :	<p>a. La surveillance doit être étroite pendant les 4 jours qui suivent l'accouchement car il y a un risque d'œdème retardé par rapport à l'évènement.</p> <p>b. En l'absence d'allaitement, si crise sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Icatibant (Firazyr®), 30 mg en injection sous cutanée lente dans la région abdominale - ou Bérinert® 20U/kg en IVL. <p>c. L'acide tranexamique doit être évité dans le post-partum immédiat (7j) du fait des risques de thrombose.</p>
5. En cas d'allaitement	La patiente ne peut prendre ni danazol, ni Icatibant, ni acide tranexamique IV (l'acide tranexamique per os n'est pas contre-indiqué)



comedims

FICHE
TECHNIQUE

Conduite à tenir devant :

UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE
ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009

Référence :
D.OP.
(cellule GED)

Créé le : 14/05/2012

Version n°
du 14/05/2012

Appliqué le : 14/05/2012

A réviser le : 14/05/2014

page(s) : 5/10

Circuit de prise en charge du patient au CHM :

- 21 patients répertoriés en Sarthe à mai 2012
- Consignes données au patient :
 - o Appeler le 15
 - o Posséder le traitement à domicile et l'amener si hospitalisation
- La majorité porteurs d'une carte
- La liste patients est donnée au SAMU
- Questions à poser: Symptômes ? Y a t'il un traitement disponible à la maison ?
- Possibilité de traiter à domicile: Firazyr® SC.

A l'arrivée aux urgences :

- Vérifier : Carte patient ? Liste SAMU?
- Rechercher prise IEC, sartans ...
- Si patient non répertorié : doser C3,C4, C1 inh fonctionnel, pondéral
- Traitement initial: Exacyl® IVD 1 gramme (adulte) ou 10 mg/kg (enfant)
- Protocole sur intranet (adulte, enfant, femme enceinte)
- Utiliser les produits du patient si crise grave
- Prévenir pharmacien de garde si besoin Firazyr® ou Berinert®
(Stock usuel pharmacie : Firazyr®: 2 ampoules ; Berinert®: 4 ampoules.)

Les médicaments disponibles au CHM :

DCI	SPECIALITE	PRIX UNITAIRE (euro)
Acide tranexamique	EXACYL 1 g, sol buv, amp 10 mL	0.36
	EXACYL 500 mg/5 mL, sol inj, amp	0,56
Icatibant	FIRAZYR 30 mg/3 mL, sol inj, srg	1680,00
Concentré d'inhibiteur de la C1 estérase, humaine (C1Inh)	BERINERT 500 u/10 mL, pdr et solv pr sol inj	560,00
Danazol	DANATROL 200 mg, gélule	0.79

Médecin de référence sur le CHM : **Dr MAILLARD Hervé**, service de Dermatologie, Dect 37429

Rédigé par : Hervé Maillard	Le : 14/05/2012	Visa : HM
Validé par : Comedims	Le : 14/05/2012	Visa : JC
Vérifié par : cellule GED	Le : JJ/MM/AAAA	Visa :
Approuvé par : Comedims	Le : 14/05/2012	Visa : JC



comedims		Référence : D.OP. (cellule GED)
FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009	
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012
		A réviser le : 14/052014
page(s) : 6/10		

Annexe 2 : généralités : Angioedème héréditaire (anciennement œdème angioneurotique)

Définition et généralités

L'angioedème héréditaire est une maladie rare que l'on peut séparer en 3 types :

- les types 1 et 2 sont dus à un déficit en inhibiteur de la c1 estérase. Ce déficit est quantitatif pour le type 1 et qualitatif pour le type 2.
- le type 3 ne présente pas de déficit, et est défini par une augmentation de l'activité des kininogénases.

On peut évoquer une crise d'angioedème devant :

- un œdème blanc, mou, peu ou pas prurigineux, sous cutané ou sous muqueux, récidivant par crise de 2 à 5 jours, pouvant survenir dans différentes localisations (membres, bouche, visage, larynx, périnée...) avec souvent des zones de préférences pour chaque patient.
- l'absence de réponse aux traitements antiallergiques classiques (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline) d'un œdème semblant d'origine allergique.
- des crises douloureuses abdominales pouvant revêtir des signes chirurgicaux (intensité importante, contracture, occlusion...) caractère récidivant sans cause chirurgicale retrouvée.
- des antécédents personnels et familiaux d'œdèmes (à rechercher).

Facteurs déclenchant : tout traumatisme même minime, stress, infection,...

Il y a 2 types de crise possible, modérée ou sévère. On parle de crise sévère lorsqu'il y a une atteinte de la sphère ORL, de la face, ou des douleurs abdominales avec EVA>5.

En cas de suspicion d'AOH

	Type 1	Type 2	Type 3
Ag C1Inh (210-345 mg/L)	Bas <50% <100mg/L	Normal	Normal
Fonction C1Inh Activité inhibitrice : 17.2-24.4 U/mL Activité spécifique : 67.4-93.6 U/mg	Très basse <30% <7 U/mL	Très basse <30% <7 U/mL	Parfois basse 50-80% sous pilule ou grossesse mais se normalise à l'arrêt.
C4	Bas	Bas	Normal

NB : Les dosages du C1 inh quantitatif ou qualitatif peuvent se faire en dehors ou pendant une crise. Si une baisse du C1 Inh est remarquée, effectuer un deuxième dosage pour confirmer le résultat

Prévoir le dépistage de la descendance, de la fratrie.

Les différents traitements existants

- **L'acide tranexamique (Exacyl®)** : anti-fibrinolytique, il peut être utilisé en traitement de fond, dans les crises modérées, les crises sévères en association (hors AMM). On peut l'administrer chez l'enfant et chez la femme enceinte.
 - *le conditionnement* : comprimés de 500 mg, ampoule buvable de 1g/10mL, solution injectable de 0.5g/5 mL (IV)
 - *la conservation* : 36 mois à température ambiante pour les comprimés, 60 mois à température ambiante pour la solution buvable et pour la solution injectable.
 - *les effets secondaires* : bonne tolérance
 - *les contre-indications* : hypersensibilité au produit, antécédents personnels d'évènements thromboemboliques veineux ou artériel, thrombose évolutive, insuffisance rénale sévère, convulsion, coagulation intravasculaire disséminée (syndrome de défibrination)
- **L'icatibant (Firazyr®)** : antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine. Il est utilisé dans les crises sévères. Il ne bénéficie pas actuellement d'AMM chez l'enfant et chez la femme enceinte.
 - *le conditionnement* : solution injectable (SC) de 30 mg/3 mL (seringue pré-remplie)
 - *la conservation* : 24 mois à température ambiante (ne pas dépasser 25°C)
 - *les effets secondaires* : douleur et inflammation au site d'injection, asthénie, vertiges, céphalées, nausées, douleurs abdominales, congestion nasale.
 - *les contre-indications* : hypersensibilité au produit
- **Le concentré inhibiteur C1 estérase (Bérinert®)** : médicament dérivé du sang. Il est utilisé dans les crises sévères et en prophylaxie dans le cas d'une intervention non programmée. On peut l'utiliser chez l'enfant et chez la femme enceinte.
 - *le conditionnement* : solution injectable de 500U/10 mL (IV)
 - *la conservation* : 30 mois à température ambiante (ne pas dépasser 25°C)
 - *les effets secondaires* : bonne tolérance
 - *les contre-indications* : hypersensibilité au produit
- **Conestat alfa (Ruconest®)** : analogue recombinant de l'inhibiteur C1 estérase, ce médicament est arrivé sur le marché en juin 2011. Pour l'instant sa place dans l'arsenal thérapeutique n'est pas bien définie. Il peut être utilisé dans les crises modérées et sévères



Centre Hospitalier
LE MANS
Votre santé, nous en prenons soin

comedims

FICHE
TECHNIQUE

Conduite à tenir devant :

UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE

ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009

Référence :
D.OP.
(cellule GED)

Créé le : 14/05/2012

Version n°
du 14/05/2012

Appliqué le : 14/05/2012

A réviser le : 14/052014

page(s) : 8/10

(AOH type 1 et 2). Il n'a actuellement pas l'AMM chez l'enfant et chez la femme enceinte. La recherche d'anticorps IgE anti squames de lapin doit être effectuée avant la première prise de Ruconest®.

- *le conditionnement* : solution injectable de 2100U/14 mL (IV)
- *la conservation* : 3 ans à température ambiante (ne pas dépasser 25°C)
- *les effets secondaires* : céphalées
- *les contre-indications* : hypersensibilité au produit, allergie avérée ou suspicion d'allergie au lapin

➤ **Le Danazol (Danatrol®)** : substance anti-gonadotrope qui entraîne une augmentation de l'inhibiteur de la C1 estérase dans l'AOH. On l'utilise en traitement de fond et en prophylaxie dans le cas d'une intervention programmée. On ne peut pas l'utiliser chez l'enfant et chez la femme enceinte.

- *le conditionnement* : gélules de 200 mg
- *la conservation* : 36 mois à température ambiante
- *les effets secondaires* : labilité émotionnelle, humeur dépressive, anxiété, nervosité, céphalées, prurit, éruptions maculopapuleuses, pétéchiales, purpuriques avec ou sans fièvre, œdème facial, réaction de photosensibilité, effets androgéniques (acné, prise de poids...), augmentation des transaminases, pancréatite, diabète
- *les contre-indications* : hypersensibilité au produit, maladie thromboembolique, thrombose, porphyrie hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque sévère, tumeur androgéno-dépendante, grossesse, allaitement

CAT en cas de crises (cf poster)

CAT cas particuliers

- **Accouchement** : traitement préventif par **Bérinert®** 20U/kg en IVL au début du travail.
AOH 1 et 2 => traitement préventif uniquement si crises répétées pdt la grossesse.
AOH 3 => traitement préventif conseillé
- **Allaitement** : ne pas utiliser le Danatrol®, l'Exacyl®, le Firazyr®, le Ruconest®.
Traitement des crises graves par le **Bérinert®**.

 <p>Centre Hospitalier LE MANS Notre santé, nous en prenons soin</p>	comedims			Référence : D.O.P. (cellule GED)
	FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012	A réviser le : 14/05/2014	page(s) : 9/10

CAT en cas d'intervention ou de soin dentaire

- **Intervention non programmée :**

Adultes : Berinert® 1000U (ou 500U si poids <20kg) en IVL au moment de l'anesthésie.

Enfants : Berinert® 500U (si poids < 20kg) ou 1000U (si poids >20kg) en IVL au moment de l'anesthésie.

- **Intervention programmée :**

Type 1 et 2 : Danazol® *Adultes : 600mg/j, 7 à 10 j avant l'intervention et 5j après*

Enfants : 10 mg/kg/j, 7 à 10 j avant l'intervention et 5j après

+ Présence **Bérinert®** dans la salle d'intervention.

Type 3 : Exacyl® 1g/ 4 fois par jour la veille et 2 jours après l'intervention.

Médicaments contre-indiqués

Dextrans, IEC, Sartans, Diane 35, Androcur®, pilules oestroprogestatives, pilule progestatives micro dosées, gliptines (ex : Januvia®).

 <p>Centre Hospitalier LE MANS Notre santé, nous en prenons soin</p>	comedims			Référence : D.O.P. (cellule GED)
	FICHE TECHNIQUE	Conduite à tenir devant : UN ANGIO-OEDEME BRADYKINIQUE ref : CREAK CHU Grenoble 24/03/2009		
Créé le : 14/05/2012	Version n° du 14/05/2012	Appliqué le : 14/05/2012	A réviser le : 14/05/2014	page(s) : 10/10

Poster : CAT en cas de crises (Protocole sur Intranet) :

1. Y penser devant

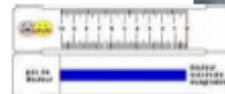
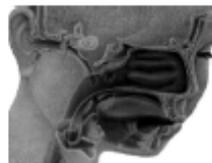
- a. absence d'urticaire
- b. résistance aux antihistaminiques et aux corticoïdes

2. Prise IEC, sartan, gliptine ? (cf prise en charge)

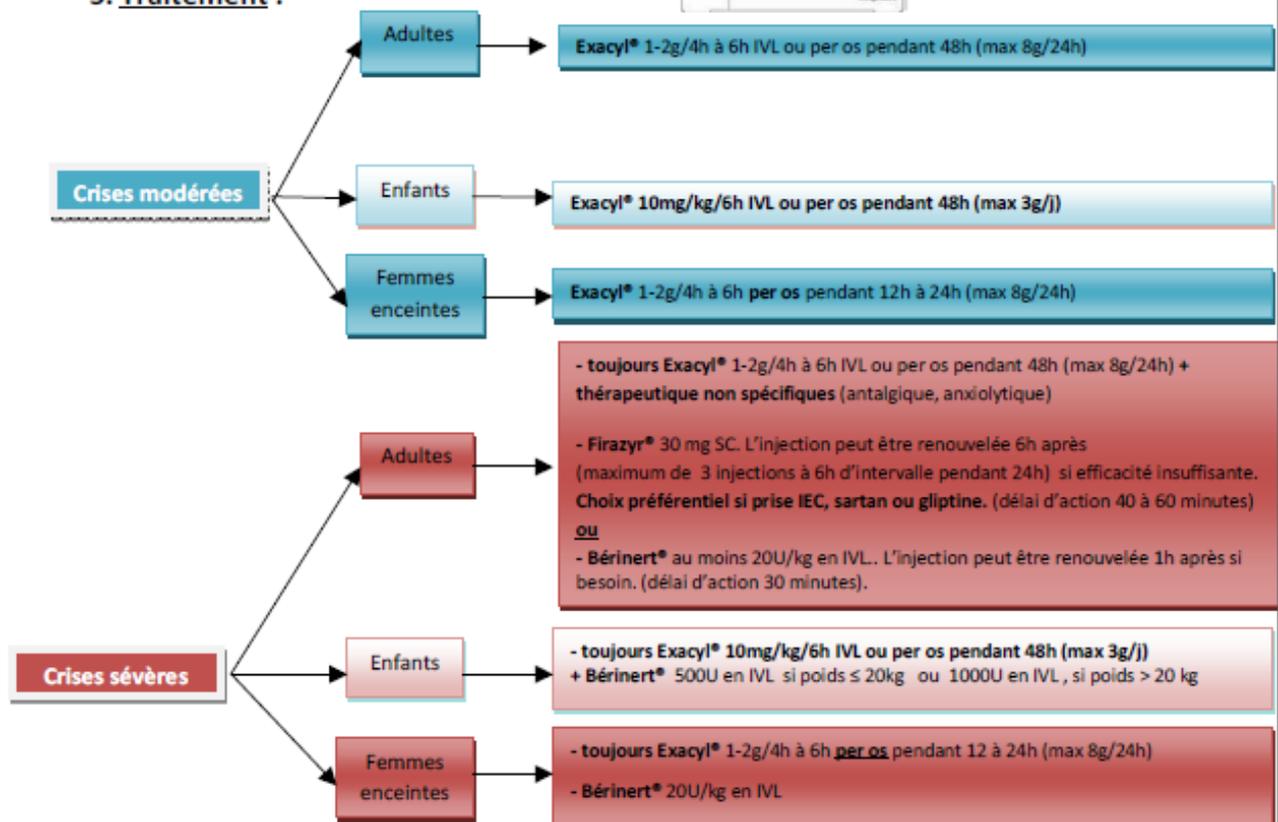
3. Patient répertorié œdème angio-neurotique héréditaire?

4. Définition d'une crise sévère

- atteinte laryngée
- atteinte de la face
- atteinte digestive avec une EVA>5



5. Traitement :



Médecin de référence sur le CHM : Dr MAILLARD Hervé, service de Dermatologie, Dect 37429

Questionnaire sur l'angioedème héréditaire

Nom/Prénom.....

1/Avez-vous le carnet de suivi de la maladie ?

- Oui
- Non

2/Avez-vous eu la carte de soins et d'urgence des patients atteints d'angioedème héréditaire?

- Oui
- Non

3/Avez-vous toujours cette carte sur vous (ex : dans votre portefeuille) ?

- Oui
- Non

4/Pensez-vous à présenter cette carte aux professionnels de Santé ?

- Oui
- Non

5/A quels professionnels de Santé la présentez-vous ?

- Aux médecins
- Aux dentistes
- Aux infirmières
- Aux pharmaciens
- A tous les professionnels de Santé

6/Connaissez-vous les facteurs pouvant déclencher une crise ?

- Oui
- Non

7/Connaissez-vous les signes qui précèdent une crise ?

- Oui
- Non

8/Quels sont les symptômes d'une crise sévère ?

- Mal de tête
- Douleurs abdominales importantes
- Saignements de nez
- La crise touche le visage ou la sphère ORL
- Nausées
- La crise empêche de faire les activités quotidiennes et/ou professionnelles

9/Que devez-vous faire en cas de crise modérée?

- Je ne fais rien, j'attends que la crise passe toute seule
- Je vais chez mon médecin
- Je prends de l'Exacyl®
- J'appelle le SAMU
- Je vais aux urgences

10/Si la crise est sévère que devez-vous faire ?

- Je prends rapidement mon traitement pour les crises sévères
- J'attends que la crise passe toute seule et, si elle ne passe pas je prends mon traitement
- Je vais chez le médecin
- Je ne reste pas seul

11/Si la crise s'aggrave que faites-vous ?

- Je vais chez le médecin
- Je ne reste pas seul
- J'appelle le SAMU ou je me rends rapidement aux urgences
- Je reprends des médicaments

12/Avez-vous toujours du Firazyr® près de vous ?

- Oui
- Non

13/Quelqu'un vous a-t-il montré comment utiliser le Firazyr® ?

- Oui
- Non

14/Lorsque vous partez en vacances, pensez-vous à emmener votre Firazyr® ou Berinert® ?

- Oui
- Non
-

15/Saviez-vous qu'un traitement préventif doit être mis en place avant toute intervention (soins dentaires, chirurgies, accouchement...)?

- Oui
- Non

16/Allez-vous voir régulièrement votre médecin référent de cette maladie (au minimum 1 fois/an) ?

- Oui
- Non

17/Pensez-vous avoir eu assez d'informations sur votre maladie ?

- Oui
- Non

18/Votre famille a-t-elle eu des informations sur votre maladie ?

- Oui
- Non

19/Aimeriez-vous avoir des informations complémentaires sur votre maladie ?

- Oui
- Non

20/Connaissez-vous l'association AMSAO ou HAEI ?

- Oui
- Non

21/Avez-vous déjà eu des difficultés à obtenir vos médicaments auprès de votre pharmacie ?

Si oui, lesquelles :

.....

.....

.....

.....

22/Pourriez-vous nous transmettre le nom et les coordonnées de votre pharmacie habituelle ?

Nom de la Pharmacie :

Adresse de la Pharmacie :

.....

Annexes n°5 : les résultats du questionnaire destiné aux patients.

<i>Patient</i>	Question 1	Question 2	Question 3	Question 4	Question 5	Question 6	Question 7	Question 8	Question 9
<i>Patient n°1</i>	Non	Oui	Oui	Oui	Réponse 1	Oui	Non	Réponses 2, 5 et 6	Réponse 3
<i>Patient n°2</i>	Oui	Non	Non	Pas de réponse	Pas de réponse	Oui	Non	Réponse 2, 5 et 6	Réponse 3
<i>Patient n°3</i>	Non	Oui (possède une photocopie internet)	Oui	Oui	Réponses 1 et 3	Non	Oui	Réponses 1, 2, 5 et 6	Réponse 3
<i>Patient n°4</i>	Non	Non	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	Oui	Oui	Réponse 6	Réponse 3
<i>Patient n°5</i>	Non	Non	Non	Non	Réponses 1, 2, 3, 4 et 5	Non	Non	Réponse 4	Réponse 3
<i>Patient n°6</i>	Non	Oui	Oui	Non	Réponse 1	Oui	Oui	Réponses 1, 2, 4, 5 et 6	Réponse 1
<i>Patient n°7</i>	Non	Non	Non	Non	Pas de réponse	Oui	Oui	Réponses 1, 2 et 4	Réponse 3
<i>Patient n°8</i>	Non	Oui	Oui	Non	Pas de réponse	Oui	Oui	Réponse 1, 2, 4 et 6	Réponse 1 (allergie à l'Exacyl®)
<i>Patient n°9</i>	Non	Oui	Oui	Oui	Réponses 1 et 2	Oui	Oui	Réponses 2 et 4	Réponse 3
<i>Patient n°10</i>	Oui	Non (possède un dépliant)	Non	Oui	Réponses 1 et 2	Oui (certains mais pas tous)	Non	Réponses 4	Réponse 1

<i>Patient</i>	Question 10	Question 11	Question 12	Question 13	Question 14	Question 15	Question 16	Question 17	Question 18
<i>Patient n°1</i>	Réponses 1 et 4	Réponse 3	Oui	Oui	Pas de réponse	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Patient n°2</i>	Réponses 2 et 4	Réponse 3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Patient n°3</i>	Réponses 1 et 4	Réponse 2 et 3	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<i>Patient n°4</i>	Réponses 2, 3 et 4	Réponses 2, 3 et 4	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
<i>Patient n°5</i>	Réponse 1	Réponse 4	Ne possède pas ce médicament	Ne possède pas ce médicament	Ne possède pas ce médicament	Non	Non	Non	Non
<i>Patient n°6</i>	Réponse 1	Réponse 3	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<i>Patient n°7</i>	Réponse 3	Réponse 1	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
<i>Patient n°8</i>	Réponses 1 et 4	Réponses 2 et 3	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Patient n°9</i>	Réponses 1 et 2	Réponses 2 et 4	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Patient n°10</i>	Réponses 1 et 4	Réponse 3	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

<i>Patient</i>	Question 19	Question 20	Question 21	Question 22
<i>Patient n°1</i>	Oui	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°2</i>	Oui	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°3</i>	Oui	Non	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°4</i>	Non	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°5</i>	Oui	Non	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°6</i>	Oui	Oui	Non	Pharmacie de l'hôpital d'Alençon
<i>Patient n°7</i>	Oui	Non	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°8</i>	Oui	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°9</i>	Oui	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine
<i>Patient n°10</i>	Non (les informations trouvées sur internet sont suffisantes)	Oui	Non	Nom de la pharmacie d'officine

Questionnaire sur l'Angioedème Héritaire

- 1) Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie ?
 - Oui
 - Non

- 2) Saviez-vous qu'il s'agit d'une maladie rare ?
 - Oui
 - Non

- 3) Vous souvenez-vous avoir pris en charge des patients atteints de cette affection ?
 - Oui
 - Non

- 4) Si oui, avez-vous mis en place une procédure ou un message d'alerte dans vos logiciels ?
 - Oui
 - Non

- 5) Connaissez-vous les traitements disponibles ?
 - Oui
 - Non

- 6) Saviez-vous que certains médicaments sont à éviter chez ces patients ?
 - Oui
 - Non

- 7) Est-ce qu'un de vos patients vous a déjà présenté la carte de soins et d'urgence des patients atteints d'angioedème héréditaire?
 - Oui
 - Non

8) Avez-vous déjà eu des soucis pour délivrer une ordonnance en rapport avec cette pathologie ?

- Oui, lesquels :
- Non

9) Aimeriez-vous avoir des informations complémentaires sur cette maladie ?

- Oui
- Non

10) Etes-vous au courant de l'existence d'une association de malades sur cette maladie ?

- Oui
- Non

Annexes n°7 : les résultats du questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine.

Pharmacie	Question 1	Question 2	Question 3	Question 4	Question 5	Question 6	Question 7	Question 8	Question 9	Question 10
N°1	Non	Oui	Non							
N°2	Non	Oui	Non							
N°3	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
N°4	Non	Oui	Non							
N°5	Non	Oui	Non							
N°6	Non	Oui	Non							
N°7	Non	Oui	Non							

Informations complémentaires

- le site Orphanet: il s'agit d'un portail d'information européen sur les maladies rares. Il a pour objectif de permettre l'accès aux informations les plus récentes sur les avancées scientifiques et thérapeutiques aux malades, aux familles et aux professionnels. Le lien internet est : <http://www.orphanet>.
- Le Docteur Maillard, médecin référent de la pathologie sur le Centre hospitalier du Mans : service de Dermatologie, 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans, 02 43 43 43 58.

Conseils pour les malades

Les patients doivent posséder la carte de soins et d'urgence de l'angio-œdème héréditaire. Cette carte est à présenter aux professionnels de Santé ; elle permet d'informer les professionnels de la pathologie et ainsi d'adapter la prise en charge.

Les malades doivent également posséder en permanence le traitement spécifique des crises sévères à leur domicile et lors de tous déplacements.

Il est important de rappeler les facteurs favorisants la survenue de crises. En cas de stress ou de fatigue, un traitement pourra être proposé. En cas de soins dentaires, il est important de rappeler l'importance d'un traitement prophylactique.

Il est important que les pharmaciens connaissent l'existence de médicaments contre-indiqués avec cette maladie : Dextrans, IEC, SARTANS, acétate I

Il est important que les patients soient suivis annuellement par un médecin spécialiste de la pathologie, afin de suivre l'évolution de la maladie et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

Il existe deux associations de malades : l'AMSAO et l'HAEL. La première est une association française et la deuxième est une association internationale. Les liens internet sont les suivants : <http://www.amsao.fr> et <http://www.hael.org/fr>.



L'Angio-œdème héréditaire

La maladie

L'angio-œdème héréditaire fait partie des angio-œdèmes bradykiniques. Il s'agit d'une maladie rare qui touche environ 1000 personnes en France.

Cette maladie est d'origine génétique: elle est associée à une anomalie sur le gène du C1-inhibiteur qui entraîne un déficit de ce dernier. Ceci entraîne une activation non contrôlée du système contact de la coagulation et de la voie classique du complément, aboutissant à la production excessive de substances vasodilatatrices responsables de l'apparition de l'œdème: la bradykinine (médiateur principal de l'œdème) et le C2 à activité *kinine-like*.

Il existe 3 types d'angio-œdèmes :

- les types 1 et 2 sont dus à un déficit en C1-inhibiteur. Ce déficit est quantitatif pour le type 1 et qualitatif pour le type 2.
- le type 3 ne présente pas de déficit du C1 inhibiteur pondéral, et est défini par une augmentation des kininogénases.

Cette maladie se manifeste par des crises aiguës d'œdèmes c'est-à-dire par l'apparition d'un gonflement transitoire des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. Ils présentent un aspect blanc, mou et non prurigineux. Il n'y a en général pas d'urticaire lors des crises. Ces crises sont imprévisibles et récidivantes et peuvent être très graves si elles touchent la sphère respiratoire. Ils durent deux à cinq jours et disparaissent sans laisser de séquelles.

Les œdèmes touchent fréquemment la sphère ORL ainsi que la partie abdominale. Cepen-

dant, ils peuvent avoir lieu sur n'importe quelle partie du corps, par exemple : les mains, les pieds, les parties génitales, la vessie.

On distingue deux types de crises : les crises légères à modérées et les crises sévères. Une crise sera dite sévère si elle touche la sphère ORL, et/ou la face, et/ou s'il s'agit d'une crise abdominale avec un EVA supérieure à 5. Le traitement et la prise en charge de ces deux types de crises seront différents.

Cette maladie a un impact sur la qualité de vie des malades, en particulier au niveau professionnel : une crise est responsable en moyenne de 3,3 jours d'arrêt maladie, on estime que la moitié des malades a plus d'une crise par mois. Il est donc primordial que les patients connaissent la maladie et soient capables de gérer les crises pour pouvoir les traiter le plus rapidement possible.

Certains facteurs ou situations peuvent favoriser une crise d'angio-œdème : le stress, la fatigue, les traumatismes (même les plus minimes), les soins dentaires, les infections de la sphère ORL, les modifications hormonales : les pilules contraceptives (les œstrogènes diminuent la synthèse hépatique du C1-inhibiteur), les grossesses, les menstruations, les interventions chirurgicales.

Les traitements

L'angio-œdème héréditaire ne répond pas aux traitements classiques des angio-œdèmes : corticoïdes et anti-histaminiques. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour cette maladie. Les médicaments existants permettent de traiter ou d'éviter les crises:

- les concentrés en C1-inhibiteur humain (Bérinert®, Cinryze®) : utilisés pour traiter les crises sévères, en traitement prophylactique avant une intervention et en traitement de fond. Ils permettent de substituer le C1-inhibiteur. Ils sont disponibles uniquement dans les pharmacies hospitalières.
- le concentré en C1-inhibiteur recombinant (Ruconest®) : utilisé pour traiter les crises sévères. Il permet de substituer le C1-inhibiteur. Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.
- l'icatibant (Firazyr®) : utilisé pour traiter les crises sévères. Il agit en bloquant l'action de la bradykinine par antagonisme compétitif sélectif au niveau des récepteurs B₂ de la bradykinine. Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.
- l'Acide Tranexamique (Exacyl®, Spotof Gé®) : utilisé pour traiter les crises modérées et en traitement de fond. Il agit en diminuant l'activité de la plasmine (activité freinatrice sur l'activation du système complément). Il est disponible dans les pharmacies d'officines.
- le Danazol (Danatrol®) : utilisé en traitement de fond, en traitement prophylactique avant une intervention. Il agit en stimulant la production de C1-inhibiteur au niveau du foie. Il est disponible dans les pharmacies d'officines.

Bibliographie

- [1] ROUSSET H., VITAL DURAND D., DUPOND J-L., PAVIC M. - *Diagnostic difficiles en médecine interne* - 3^{ème} édition - Maloine, 2008 - pages 83-90
- [2] BOUILLET L., BOCCON-GIBOD I. - L'angio-œdème héréditaire en questions - Phase 5, 2010 - 40 pages
- [3] KASPER, BRAUNWALD, FAUCI, HAUSER, LONGOL, JAMESON - *Harrison, principes de médecine interne* - 16^{ème} édition - Médecine sciences Flammarion, 2006 - pages 1951-1953
- [4] WUTHRICH B. - *Angio-œdèmes : rarement d'origine allergique, 1^{ère} partie : classification, physiopathologie, diagnostic* [en ligne] - Forum Medical Suisse - 2012 - n°12(7) - pages 138-143 - http://www.medicalforum.ch/docs/smf/arc_hiv/fr/2012/2012-07/2012-07-355.pdf [consulté le 21/04/14]
- [5] PETITPIERRE S., BART P.-A., SPERTINI F., LEIMGRUBER A. - *L'angio-œdème et ses multiples étiologies* [en ligne] - Revue médical suisse - 2008 - n°154 (4) – pages 1030-1038 - <http://www.immunologyresearch.ch/en/ial-prof-sante-mal-allergiques-angioedeme.htm?1=1> [consulté le 21/04/14]
- [6] MATHELIER-FUSADE P. - *Œdème du visage : urticaire chronique, œdème de Quincke ou OANH ?* [en ligne] - http://allergo.lyon.inserm.fr/urticaire/07_Fusade.pdf [consulté le 22/04/14]
- [7] Collège National des Enseignants en Dermatologie - *Allergies cutanéo-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : Dermatite (eczéma) atopique* [en ligne] - umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato.../cours.pdf [consulté le 21/04/14]
- [8] Santé médecine.net - *Bronchospasme-Définition* [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../37249-bronchospasme-definition> [consulté le 22/04/14]
- [9] Santé médecine.net - *Choc anaphylactique - Définition* [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../8445-choc-anaphylactique> [consulté le 22/04/14]
- [10] LEIMGRUBER A. - *Allergo-immunologie 2. Les réactions allergiques aux anti-inflammatoires non stéroïdiens* [en ligne] - Revue médicale suisse - 2008 - n°4 - pages 100-103 - http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_140_0100 [consulté le 24/04/14]
- [11] Faculté de Médecine de Toulouse - *Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir* [en ligne] - http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/pdf/Mod.%208%20_112.pdf [consulté le 24/04/14]
- [12] DOROSZ Ph., VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. - *Guide pratique des médicaments 2011* - 30^{ème} édition - Maloine, Normandie, 2010 - 1892 pages
- [13] Société Française de Rhumatologie - *Syndrome de Mac Duffie : une présentation rare et redoutable de lupus érythémateux disséminé* [en ligne] - <http://sfr.larhumatologie.fr/> [consulté le 24/04/14]
- [14] BOUILLET L., MASSOT C. - *Les angio-œdèmes non histaminiques (bradykiniques)* [en ligne] - Tout prévoir - 2008 - <http://www.tout-prevoir.gpm.fr> [consulté le 28/04/14]
- [15] Santé médecine.net - *Extinction de voix (aphonie)- Définition* [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../7457-extinction-de-voix-aphonie> [consulté le 30/04/14]

[16] Santé médecine.net - *Dysphagie - Définition* [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../8694-dysphagie-definition> [consulté le 30/04/14]

[17] Santé pratique.fr - *Définition Dyspnée* [en ligne] - <http://www.santepratique.fr/dyspnee-definition.php> [consulté le 30/04/14]

[18] BOUILLET L. - *Les œdèmes angioneurotiques (OAN)* [en ligne] - Encyclopédie Orphanet - 2005 - <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-OAN.pdf> [consulté le 28/04/14]

[19] BOCCON-GIBOD I. - *Les angioedèmes bradykiniques : stratégie thérapeutique en 2013* [en ligne] - 8^{ème} congrès francophone d'allergologie, 2013 - Paris - <http://www.congres-allergologie.com> [consulté le 28/04/14]

[20] BASCANDS J-L., GIROLAMI J-L. - *La bradykinine* [en ligne] - Médecine/sciences - 1996 - n°5(12) - pages 582-592 - http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/787/MS_1996_5_582.pdf?sequence=1 [consulté le 03/05/14]

[21] BULEON M. - *Physiopathologie rénale du récepteur B2 de la bradykinine : de la néphropathie diabétique au choc septique* - Doctorat spécialité physiopathologie expérimentale - Toulouse, 2008

[22] DEFENDI F., CHARIGNON D., CSOPAKI F., PONARD D., DROUET C. - *Actualités biologiques sur les angioedèmes à kinines* [en ligne]- Revue Francophone des Laboratoires - 2012 - n°444 - pages 55-68 - http://www.researchgate.net/profile/Christian_Drouet/publication/233740304_Actualites_biologiques_sur_les_angioedmes_kinines/file/79e4150af4e0330244.pdf [consulté le 03/05/14]

[23] LE CORVOISIER Ph., LOPES M-E., APTECAR E, HITTINGER L., BO SU J. - *Bradykinines : facteurs protecteurs vasculaires* [en ligne] - Mini-revue sang thrombose vaisseaux - 2000 - n°3(12) - pages 157-163 - <http://www.jle.com/e-docs/00/03/D1/6A/> [consulté le 03/05/14]

[24] GRIFFON C., MITERNIQUE-GROSSE A., HUDLETT Ph., STEPHAN D. - *Système kinine-kallicréine et maladies cardiovasculaires : renaissance d'une entité centenaire* [en ligne] - Revue MT cardio - 2005 - n°1(1) - pages 35-46 - <http://www.jle.com/e-docs/00/04/0B/F0/> [consulté le 03/05/14]

[25] Santé.gouv.fr - *Les maladies rares : qu'est-ce que c'est ?* [en ligne] - 2009 - <http://www.sante.gouv.fr/medicaments-orphelins.html> [consulté le 04/05/14]

[26] Laboratoire CERBA - *Complément C1 inhibiteur* [en ligne] - <http://www.lab-cerba.com/pdf/0165F.pdf> [consulté le 05/05/14]

[27] DU-THANH A., RAISON-PEYRON N., GUILLOT B. - *Les angioedèmes à bradykinine* [en ligne] - Annales de dermatologie et de vénéréologie - Elsevier Masson, 2011 - n°4 (138) - pages 328-335 - <http://www.em-consulte.com/article/286683/les-angioedemes-a-bradykinine> [consulté le 04/05/14]

[28] LAURENT J., GUINNEPAIN M-T., DRAGON-DUREY M-A., FREMEAUX-BACCHI V. - *Angio-oedèmes héréditaires et acquis par déficit en C1-inhibiteur* - Dermatologie - Elsevier Masson, 2011 - 98-485-A-10 - pages 1-5

[29] MALE D., BROSTOFF J., ROTH D. B., ROITT I. - *Immunologie* - Elsevier Masson, 2007 - pages 97-115 et 338

- [30] KINDT T., GOLDSBY R., OSBORNE B. - *Immunologie, le cours de Janis Kuby* - 6^{ème} édition - Dunod, 2008 - pages 329-349
- [31] GENETET N. - *Immunologie* - 4^{ème} édition - Tec et Doc, 2002 - pages 249-270
- [32] DE MAERLOOSE Ph., BOEHLEN F. - Hémostase 2005-2006 [en ligne] - http://www.medecine.unige.ch/enseignement/nt/.../circ/.../hemostase_polycop.pdf [consulté le 10/05/14]
- [33] KRAMOROFF A. - *Modélisation de la voie intrinsèque de la coagulation sanguine en corrélation avec le Temps de Céphaline + Activateur (TCA)* - Thèse en Génie biologique et médical - Cergy-Pontoise, 1999.
- [34] CAMBUS J-B. - *Physiologie de l'hémostase* [en ligne] - http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/cardio_vasc/telechargement/Physiologie_de_l_hemostase.pdf [consulté le 10/05/14]
- [35] SIX A. - *Travaux dirigés BF02: immunité naturelle* [en ligne] - 2004 - http://adrien.six.online.fr/IF/Documents/IF2004_TD-BF02.pdf [consulté le 10/05/14]
- [36] OrphaSchool - *Transmission des maladies génétiques* [en ligne] - <http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm> [consulté le 15/05/14]
- [37] L'Antalvite - *L'échelle visuelle analogique (EVA)* [en ligne] - <http://www.antalvite.fr/pdf/echelles.pdf> [consulté le 18/05/14]
- [38] Orphanet - *Angio-œdème acquis* [en ligne] - <http://www.orpha.net> [consulté le 15/05/14]
- [39] HUBERT M-D., LECLAIR C. - *L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est-elle sécuritaire chez un patient ayant déjà présenté un angioedème associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ?* [en ligne] - Pharmactuel - 2004 - n°1(37) - pages 35-38 <http://www.pharmactuel.com/sommaires/5C200401pa.pdf> [consulté le 16/05/14]
- [40] Orphanet - *Angio-oedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone* [en ligne] - <http://www.orpha.net> [consulté le 16/05/14]
- [41] ANDREJAK M. - *Angioedèmes, IEC et sartans* [en ligne] - Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie - 2010 - n°193(1) - <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/.../Andrejak.pdf> [consulté le 17/05/14]
- [42] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament - *Sartans : antagonistes de l'angiotensine II* [en ligne] - Dossier du CNHIM : revue d'évaluation sur le médicament - 1999 - n°4 - <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B04.pdf> [consulté le 16/05/14]
- [43] TRAYNARD P-Y. - *Aldostérone* [en ligne] - <http://www.docteurlic.com/encyclopedie/aldosterone.aspx> [consulté 18/05/14]
- [44] Santé pratique.fr - *Catécholomine- Définition* [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../17612->

catecholamine-definition [consulté le 18/05/14]

[44] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)* [en ligne] - <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM> [consulté le 20/05/14]

[45] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)* [en ligne] - <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations...ATU/L-ATU-de-cohorte/.../1> [consulté le 20/05/14]

[46] Vidal, base de données en ligne - *Accueil* [en ligne] - <http://www.univadis.fr> [consulté le 25/05/14]

[47] Thériaque - *Accueil* [en ligne] - <http://www.theriaque.org> [consulté le 25/05/14]

[48] HAEi - *Médicaments, renseignements généraux* [en ligne] - <http://www.haei.org> [consulté le 27/05/14]

[49] Santé médecine.net - *Food and Drug Administration* - Définition [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../17862-food-and-drug-administration-definition> [consulté le 27/05/14]

[50] Santé médecine.net - *Dysgueusie* - Définition [en ligne] - <http://sante-medecine.commentcamarche.net/.../32817-dysgueusie-definition> [consulté le 27/05/14]

[51] Santé médecine.net - *Paresthésie* - Définition [en ligne] - <http://www.sante-medecine.commentcamarche.net/.../14013->

paresthesie-definition [consulté le 27/05/14]

[52] POTIER A. - *Troubles de la sensibilité* [en ligne] - <http://www.docteurclic.com/symptome/troubles-de-la-sensibilite.aspx> [consulté le 27/05/14]

[53] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes - *Médicaments* [en ligne] - <http://www.lecrat.org> [consulté le 27/05/14]

[54] WUTHRICH B. - *Angio-œdèmes : rarement d'origine allergique, 2ème partie : traitement* [en ligne] - Forum Medical Suisse - 2012 - n°12(8) - pages 175-178 - http://www.medicalforum.ch/docs/smf/arc_hiv/fr/2012/.../2012-08-356.pdf [consulté le 27/05/14]

[55] European Medicines Agency - *Assessment report, Kalbitor* [en ligne] - EMA - 2011 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/human/002200/WC500122745.pdf [consulté le 28/05/14]

[56] Orphanet - *Conduite à tenir en urgence en cas d'angio-œdème non histaminique* [en ligne] - <http://www.orpha.net> [consulté le 28/05/14]

[57] Santé.gouv.fr - *Propositions pour le plan maladies rares 2010-2014* [en ligne] - http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Propositions_pour_le_Plan_national_maladies_rares_2010-2014.pdf [consulté le 04/06/14]

[58] Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, Ministère de l'enseignement supérieur et de la

recherche, Ministère de la solidarité et de la cohésion sociale, Ministère du travail, de l'emploi et de la santé - *Plan national maladies rares 2011-2014* -

http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2011/doc/Plan_national_maladies_rares.pdf

[consulté le 04/06/14]

[59] BOUILLET L., BOCCON-GIBOD I., CARRAT N. - *L'angio-œdème héréditaire en bref* - Phase 5, 2011 - 12 pages

[60] Orphanet - *Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares* [en ligne] - Les cahiers d'Orphanet, série Politique de Santé - 2010 - n°1 - http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises.pdf [consulté le 04/06/14]

[61] Association des Malades Souffrant d'angio-Oedème - *Accueil* [en ligne] - <http://www.amsao.fr> [consulté le 04/06/14]

[62] HAEi - *Accueil* [en ligne] - <http://www.haei.org/fr> [consulté le 04/06/14]

[63] Haute Autorité de Santé - *Education thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation* [en ligne] - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_604959/etp-definition-finalites-et-organisation-recommandations [consulté le 10/06/14]

[64] SAOUT C., CHARBONNEL B., BERTRAND D. - *Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient* [en ligne] - http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf [consulté le 10/06/14]