

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Angioedème héréditaire : diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant

Juin 2024

Centre de référence des Angioedèmes (CREAK)

**sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-
Hématologiques)**

Sommaire

| | |
|--|----------|
| Synthèse à destination du médecin traitant | 3 |
| 1. Définition de la maladie | 3 |
| 2. Cause(s)..... | 3 |
| 3. Prévalence | 3 |
| 4. Symptômes..... | 3 |
| 5. Facteurs déclenchants / aggravants :..... | 4 |
| 6. Mortalité | 4 |
| 7. Programme thérapeutique – prise en charge..... | 4 |
| 8. Traitement(s) | 5 |
| 9. Informations utiles | 6 |

Synthèse à destination du médecin traitant

Ce PNDS concerne l'Angioedème Héréditaire

1. Définition de la maladie

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

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

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

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

2. Cause(s)

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

3. Prévalence

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

4. Symptômes

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

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

Lorsqu'il se localise au niveau de la muqueuse digestive, l'angioedème provoque des douleurs abdominales intenses souvent associées à un syndrome sub-occlusif (nausées,

vomissements). Ces épisodes récurrents, sans fièvre ni syndrome inflammatoire biologique, régressent spontanément en 48 à 72 heures.

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

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

5. Facteurs déclenchants / aggravants

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

D'autres facteurs déclenchants sont possibles :

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

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

6. Mortalité

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

7. Programme thérapeutique – prise en charge

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

Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement.

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

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant :

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

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

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

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

8. Traitement(s)

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

Les traitements prophylactiques au long cours sont l'acide tranexamique, le berotralstat, le danatrol par voie orale, le lanadelumab par voie sous-cutanée et les concentrés de C1-inhibiteur par voie intra-veineuse. De nouveaux traitements sont susceptibles d'être mis sur le marché ultérieurement.

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

Messages importants

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

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

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

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

9. Informations utiles

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

06 74 97 36 88

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

Site internet du CREAK :

- www.creak-france.org

Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :

- Email : contact@marih.fr
- Site internet : www.marih.fr
- Facebook : [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)
- X (Twitter) : [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)
- Instagram : [@Filiere_Sante_Marih](https://www.instagram.com/Filiere_Sante_Marih)

Association française de patients :

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

- Site internet : www.amsao.fr

Site Orphanet des maladies rares :

*Focus Handicap /Encyclopédie Orphanet du Handicap
Fiche orphanet urgences*

- Site internet : www.orpha.net

Laboratoires de Biologie Médicale de Référence

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

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

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

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

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

| | | | |
|----|---|------------------------------------|--|
| 9 | <p>Site de compétence : Hôpital de la Timone - CHU de Marseille, Service Médecine Interne, 264 Rue Saint Pierre, 13005 MARSEILLE</p> | <p>Dr Stéphane Gayet</p> | <p>stephane.gayet@ap-hm.fr 04.91.38.60.33</p> |
| 10 | <p>Site de compétence : Hôpital Pellegrin - CHU de Bordeaux, Service Médecine Interne post-urgences et Maladies allergiques, Place Amélie Raba Léon, 33000 BORDEAUX</p> | <p>Dr Stéphane Guez</p> | <p>stephane.guez@chu-bordeaux.fr 05.56.79.55.41</p> |
| 11 | <p>Site de compétence : CH de Niort, Service Médecine Interne ; 40 Avenue Charles de Gaulle, 79000 NIORT</p> | <p>Dr Amandine Perier</p> | <p>amandine.perier@ch-niort.fr 05.49.78.35.50</p> |
| 12 | <p>Site de compétence : Hôpital de la Cavale Blanche - CHU de Brest Service Médecine Interne, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 BREST</p> | <p>Dr Claire De Moreuil</p> | <p>claire.demoreuil@chu-brest.fr 02.98.34.73.72</p> |
| | | <p>Dr Xavier Savary</p> | <p>xavier.savary@chu-brest.fr 02.98.34.73.72</p> |
| 13 | <p>Site de compétence : Hôpital de la Côte de Nacre - CHU de Caen, Service Médecine Interne, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 CAEN</p> | <p>Dr Yann Olivier</p> | <p>olivier-y@chu-caen.fr 02.31.27.25.10</p> |
| 14 | <p>Site de compétence : Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen, Service Médecine Interne, 37 boulevard Gambetta 76000 ROUEN</p> | <p>Dr Sébastien Miranda</p> | <p>nicolas.ozanna@chu-rouen.fr 02.32.88.90.01</p> |
| | | <p>Dr Nicolas Ozanna</p> | |
| 15 | <p>Site de compétence : CHU de Nancy, Service Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital de Brabois, 5 rue Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex</p> | <p>Pr Rolland Jausaud</p> | <p>r.jausaud@chru-nancy.fr 03.83.15.41.43</p> |
| 16 | <p>Site de compétence : CHU Sud Réunion - Saint-Louis Service Médecine polyvalente, BP 350, 97448 SAINT-LOUIS</p> | <p>Dr Nicolas Marmion</p> | <p>nicolas.marmion@chu-reunion.fr 02.62.71.78.42</p> |
| 17 | <p>Site de compétence CHRU de Tours Hôpital Bretonneau (adulte) et hôpital Gatien de Clocheville (enfant) Service transversal d'allergologie et immunologie clinique Boulevard Tonnelé 37000 TOURS</p> | <p>Dr Cyrille Hoarau</p> | <p>hoarau@univ-tours.fr 02.47.47.98.41</p> |

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