

Directives internationales et canadiennes relatives à l'angioedème héréditaire

Stephen Betschel^{1*}, Jacquie Badiou², Karen Binkley¹, Rozita Borici-Mazi³, Jacques Hébert⁴, Amin Kanani⁵, Paul Keith⁶, Gina Lacuesta⁷, Susan Wasserman⁶, Bill Yang⁸, Emel Aygören-Pürsün⁹, Jonathan Bernstein¹⁰, Konrad Bork¹¹, Teresa Caballero¹², Marco Cicardi¹³, Timothy Craig¹⁴, Henriette Farkas¹⁵, Anete Grumach¹⁶, Connie Katelaris¹⁷, Hilary Longhurst¹⁸, Marc Riedl¹⁹, Bruce Zuraw¹⁹, Magdalena Berger²⁰, Jean-Nicolas Boursiquot²¹, Henrik Boysen²², Anthony Castaldo²³, Hugo Chapdelaine²⁴, Lori Connors⁷, Lisa Fu²⁵, Dawn Goodyear²⁶, Alison Haynes²⁷, Palinder Kamra²⁸, Harold Kim^{29,30}, Kelly Lang-Robertson¹, Eric Leith³¹, Christine McCusker³², Bill Moote³³, Andrew O'Keefe²⁷, Ibraheem Othman³⁴, Man-Chiu Poon³⁵, Bruce Ritchie³⁶, Charles St-Pierre³⁷, Donald Stark³⁸ and Ellie Tsai³⁹

*Correspondance : stephen.betschel@unityhealth.to

1 University of Toronto, Toronto, Canada

La liste complète de l'affiliation des différents auteurs figure à la fin de l'article

Résumé

Cette mise à jour des directives canadiennes relatives à l'angioedème héréditaire parues en 2014 en élargit la portée afin d'inclure le traitement à l'échelle mondiale de patients atteints de l'angioedème héréditaire (AOH). Ces directives sont le fruit de la collaboration d'experts de l'AOH canadiens et internationaux et de groupes de patients sous la supervision du Canadian Hereditary Angioedema Network/Réseau canadien de l'angioedème héréditaire. Ces directives ont pour objectif de proposer des recommandations fondées sur des données probantes, à l'aide du système de classement des recommandations, évaluation, développement et évaluation (GRADE), pour la prise en charge des patients atteints d'AOH. Ces recommandations portent sur le traitement des crises, la prophylaxie à court terme, la prophylaxie à long terme, l'autoadministration, la thérapie individualisée, la qualité de vie et les soins intégrés. Les nouveautés de la version 2019 des directives incluent des sections abordant le diagnostic et les thérapies recommandées pour le traitement de crises aiguës de patients atteints d'AOH avec un inhibiteur de C1 normal, ainsi que des sections consacrées aux patientes enceintes, aux patients pédiatriques, aux associations de patients et à un registre de l'AOH. L'angioedème héréditaire cause des crises aléatoires et souvent imprévisibles se traduisant par des enflures douloureuses affectant typiquement les extrémités, la muqueuse gastro-intestinale, les organes génitaux, le visage et les voies aériennes supérieures. Les crises sont assorties d'atteintes fonctionnelles importantes, d'une diminution de la qualité de vie liée à la santé, et de mortalité dans le cas de crises laryngées. Prendre soin des patients atteints d'AOH peut s'avérer ardu en raison de la complexité de cette maladie. Les soins apportés aux patients atteints d'AOH, au Canada comme dans bien des pays, ne sont toujours ni optimaux ni uniformes. Ils accusent un retard par rapport à d'autres pays où l'on trouve

plus de modèles organisés de gestion de l'AOH et un plus large éventail d'options thérapeutiques reconnues. On s'attend à ce que la diffusion de ces directives auprès des soignants, des décideurs politiques, des patients et des défenseurs de leurs droits n'améliore pas seulement la gestion de l'AOH, mais sensibilise également à l'importance des soins individualisés. Les premiers destinataires de ces directives sont les fournisseurs de soins de santé qui soignent des patients atteints de l'AOH. D'autres fournisseurs de soins de santé qui pourraient faire appel à ces directives sont les urgentologues et les intensivistes, les médecins de première ligne, les gastroentérologues, les dentistes, les otorhinolaryngologistes, les pédiatres et les gynécologues qui rencontreront des patients atteints de l'AOH et auront besoin d'être au courant de cette condition. Les administrateurs hospitaliers, les assureurs et les décideurs politiques pourront également trouver ces directives utiles.

Mots-clés : Angioedème héréditaire, Directives, Recommandations, Pédiatrie, Grossesse, Crises aiguës, Prophylaxie à court terme, Prophylaxie à long terme, Qualité de vie, Registre des patients

Contexte

L'angioedème héréditaire (AOH) cause des crises aléatoires et souvent imprévisibles se traduisant par de douloureuses enflures affectant typiquement les extrémités, la muqueuse gastro-intestinale, les organes génitaux, le visage et les voies aériennes supérieures [1]. Les crises sont assorties d'atteintes fonctionnelles importantes, d'une diminution de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), et de mortalité dans le cas de crises laryngées [2,3].

On peut classer l'AOH selon trois types différents, soit l'AOH avec déficit quantitatif de l'inhibiteur de C1 (AOH-1), l'AOH avec déficit qualitatif de l'inhibiteur de C1 (AOH-2) et l'AOH avec inhibiteur de C1 normal (AOH nC1-INH), désigné précédemment comme de type 3 (Tableau 1). L'AOH-1 et l'AOH-2 sont des conditions autosomiques dominantes dont on estime la prévalence combinée à approximativement 1 :50 000, bien que 25% des patients puissent ne pas avoir d'antécédent familial [4, 5]. L'AOH-1 est le plus prévalent et représente environ 85% des cas. Il résulte de faibles taux antigéniques et fonctionnels de C1-INH. L'AOH-2 compte pour approximativement 15% des cas et est lié à une concentration normale de C1-INH, mais de fonction diminuée [6,7]. Le taux de C4 est réduit chez 98% des patients atteints d'AOH-1 et AOH-2, et dans près de 100% des cas au cours d'une crise [6]. L'enflure dans les cas d'AOH-1/2 est le résultat d'une régulation dysfonctionnelle de la synthèse de bradykinine [8]. La bradykinine est une kinine de 9 acides aminés formée à partir de kininogène de haut poids moléculaire par l'action de la kallikréine plasmatique. La bradykinine est un très puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité capillaire, induit une contraction des muscles lisses et stimule les nocicepteurs [4,5].

L'AOH nC1-INH est beaucoup moins prévalent que l'AOH-1 et l'AOH-2, et sa véritable prévalence est inconnue. Il est plus difficile d'identifier les patients atteints de l'AOH nC1-INH que ceux atteints de l'AOH-1/2 en raison du manque de test clinique facilement accessible et disponible, notamment les tests génétiques à des fins de diagnostic. Bien que l'AOH nC1-INH présente des caractéristiques semblables, on n'a pas clairement défini sa pathogénèse. On peut subdiviser ses causes en quatre groupes selon les variants génétiques associés : facteur XII de la coagulation (AOH-FXII), angiopoïétine-1 (AOH-ANGPT1), plasminogène (AOH-PLG) et indéterminé/inconnu (AOH-INC). Quatre variants distincts du gène codant pour le facteur de coagulation XII (FXII) peuvent mener à l'AOH-FXII. L'une de ces variantes, Thr328Lys, est de loin plus répandue. Ces variants créent un point de clivage pour la plasmine, ce qui facilite l'activation du FXII et la production de bradykinine. Plusieurs aspects de la pathogénèse et de la pénétrance de l'AOH-FXII demeurent flous, y compris le rôle des œstrogènes [12]. En ce qui concerne l'AOH-ANGPT1, un variant du gène de l'angiopoïétine-1 (*ANGPT1*) nuit à sa capacité de limiter la perméabilité vasculaire. L'AOH-PLG affecte le gène plasminogène (*PLG*), mais le mécanisme demeure inconnu. L'AOH-FXII compte pour environ le tiers des cas d'AOH nC1-INH [13-15], les autres étant majoritairement du groupe AOH-INC. Le terme AOH-INC réfère à l'AOH nC1-INH lorsque tant la cause que la pathogénèse demeurent inconnues [11]. Un précédent groupe de consensus international a publié des critères pour établir le diagnostic de l'AOH nC1-INH [16]. Ceux-ci comprennent : (1) des antécédents d'angioedème récurrent en l'absence d'urticaire concomitante ou d'emploi de médicaments réputés pour causer de l'angioedème; (2) des preuves documentées d'une concentration normale de C4, de l'antigène C1-INH et de la fonction de C1-INH; et (3) soit un variant génétique associé à la maladie ou des antécédents familiaux d'angioedème associés à une preuve documentée d'un manque d'efficacité de la thérapie chronique d'antihistaminiques à haute dose.

La gestion de l'AOH peut se diviser en diverses approches. L'objectif d'un traitement des crises aiguës d'AOH, aussi appelé plan d'action, consiste à en minimiser la sévérité et la durée, notamment prévenir l'œdème des voies aériennes supérieures potentiellement fatal, et de limiter la dégradation de la qualité de vie (QV) qui y est associée. La prophylaxie à court terme (PCT) réfère à un traitement ayant pour but de minimiser les risques de crises lorsqu'il est possible d'anticiper l'exposition à des déclencheurs potentiels ou connus. La prophylaxie à long terme (PLT) réfère à un traitement continu de l'AOH visant à minimiser le nombre, la fréquence et/ou la sévérité des crises dans leur ensemble. Les détails des thérapies spécifiques à ces approches de traitement seront abordés dans les prochaines sections. En plus des données appuyant les recommandations proposées, la section « considérations cliniques » à la suite de chaque recommandation proposent un contexte pratique pour soutenir les cliniciens dans leur gestion individuelle des patients.

Portée et objectif

Ces directives ont pour objectif de formuler des recommandations fondées sur les données probantes pour la gestion des patients atteints de l'AOH-1, de l'AOH-2 et de

l'AOH nC1-INH, au Canada et dans le monde. Cela inclut le traitement des crises, la PCT, la PLT et des recommandations pour l'autoadministration, la thérapie individualisée, la QV et les soins de santé intégrés. Se sont ajoutées dans la version internationale/canadienne 2019 de ces directives des sections portant sur le diagnostic et les thérapies recommandées pour le traitement de crises aiguës chez des patients atteints de l'AOH nC1-INH, ainsi que des sections sur les patientes enceintes et les patients pédiatriques, les associations de patients et un registre de l'AOH.

Les soins apportés aux patients atteints d'AOH, au Canada comme dans bien des pays, ne sont toujours ni optimaux ni uniformes. Ils accusent un retard par rapport à d'autres pays où l'on trouve plus de modèles organisés de gestion de l'AOH et un plus large éventail d'options thérapeutiques reconnues [17, 18]. On s'attend à ce que la diffusion de ces directives auprès des soignants, des décideurs politiques, des patients et des défenseurs de leurs droits n'améliore pas seulement la gestion de l'AOH, mais sensibilise également à l'importance des soins individualisés.

Public ciblé

Les premiers destinataires de ces directives sont les fournisseurs de soins de santé qui soignent des patients atteints de l'AOH-1, de l'AOH-2 et de l'AOH nC1-INH. D'autres fournisseurs de soins de santé qui pourraient faire appel à ces directives sont les urgentologues et les intensivistes, les médecins de première ligne, les gastroentérologues, les dentistes, les otorhinolaryngologistes, les pédiatres et les gynécologues qui rencontreront des patients atteints de l'AOH et auront besoin d'être au courant de cette condition. Les administrateurs hospitaliers, les assureurs et les décideurs politiques pourront également trouver ces directives utiles.

Méthodes

Membres du comité, auteurs des directives et participants à la conférence

Le comité des directives canadiennes de l'angioedème héréditaire (« le comité ») est un groupe de travail œuvrant sous l'égide du Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)/Réseau canadien d'angioedème héréditaire (RCAH) <http://chaen-rcah.ca>. Le comité regroupe des membres du CHAEN/RCAH provenant de l'ensemble du Canada, ainsi que le président de l'association canadienne des patients atteints de l'AOH, Hereditary Angioedema Canada (HAEC). Le comité avait la responsabilité de déterminer la portée et l'objectif des directives et de choisir les collaborateurs internationaux. Ces derniers ont été sélectionnés en fonction de leur expertise sur l'AOH et sa gestion et des priorités des directives, y compris l'autoadministration, la thérapie individuelle, la QVLS et les soins intégrés, ainsi que les nouvelles sections sur les patientes enceintes, les patients pédiatriques et l'AOH nC1-INH. Le comité a également accueilli des représentants d'Angio-œdème héréditaire du Québec (AOHQ) et des membres de l'association mondiale des patients atteints de l'AOH, HAE international (HAEi). On a demandé à des experts ciblés de présenter un résumé des données relatives à ces domaines lors de la Conférence du CHAEN/RCAH sur les directives (« la Conférence »).

Les auteurs de ces lignes directrices représentaient des fournisseurs de soins de santé qui sont les utilisateurs visés par ces directives. Ils comprenaient les membres du comité, des experts internationaux, des membres en règle du RCAA, le président de HAEC et d'AOHQ et leurs délégués, le directeur général et le président de HAEi. Des représentants de Héma-Québec et de Canadian Blood Services ont été invités à titre d'observateurs. Les représentants des bureaux provinciaux et territoriaux de coordination des produits sanguins ont décliné l'invitation qui leur avait été faite. Tous les auteurs des directives ont soumis des formulaires de divulgation de conflits d'intérêts de l'ICMJE pour qu'un examinateur indépendant vérifie l'existence de conflits potentiels. Les « participants à la Conférence » sont les auteurs des directives qui ont pu participer à la Conférence. « Nous » réfère aux auteurs des directives qui ont voté sur les recommandations (voir « Formulation et approbation des recommandations » ci-dessous).

Repérage des données

Une bibliothécaire du Centre for Effective Practice a effectué une recherche dans Ovid MEDLINE, le 27 juin 2018, d'après la stratégie décrite dans l'Annexe 1. La recherche avait été conçue pour relever les données actuelles sur les prophylaxies à court et à long terme, ainsi que sur le traitement des crises aiguës de patients atteints de l'AOH-1, de l'AOH-2 ou de l'AOH nC1-INH. La recherche a été effectuée de nouveau le 4 novembre 2018 en employant la même stratégie afin de s'assurer que les données les plus récentes soient prises en compte lors de la Conférence, tenue du 30 novembre au 2 décembre 2018.

Les résultats dignes d'intérêt incluaient la fréquence ou la sévérité des crises, le soulagement des symptômes et les mesures de la qualité de vie telles que rapportées ou mesurées par le sujet ou le chercheur. Les études retenues se limitaient à celles publiées en anglais et indexées dans MEDLINE depuis que la recherche avait été menée en octobre 2013 dans le cadre de l'élaboration de directives canadiennes sur l'angioedème de 2014 [19].

La recherche a donné 198 résultats uniques et deux évaluateurs indépendants ont mis en application les critères d'inclusion prédéterminés aux titres et résumés. Si un évaluateur signalait à l'étape de l'étude des titres et des résumés qu'un résultat demandait un examen plus approfondi, les deux évaluateurs récupéraient et étudiaient le texte complet.

Les deux évaluateurs ont ainsi récupéré 106 résultats dont ils ont étudié le texte complet. Ceux-ci ont discuté par voie électronique de tout désaccord jusqu'à l'atteinte d'un consensus. Dix études cliniques randomisées et 15 études moins rigoureuses ont répondu aux critères d'inclusion et ont été incluses dans le tableau des données probantes. La stratégie de recherche complète et les critères d'inclusion figurent à l'Annexe 1.

Les 416 résultats répertoriés précédemment en octobre 2013 ont été examinés afin de déterminer si certains satisfaisaient aux critères d'inclusion pour les nouvelles populations d'intérêt de ces directives. (i.e. population enceinte ou pédiatrique). Un résultat répertorié de la recherche de 2013 répondait aux critères d'inclusion et a été inclus dans le tableau des données probantes des études moins rigoureuses.

Afin de s'assurer de l'exhaustivité des données probantes, le Comité a été invité à proposer des articles supplémentaires à examiner. Une étude publiée après la recherche de novembre 2018, qui répondait aux critères d'inclusion, a été retenue par le comité et ajoutée au tableau des données probantes des études cliniques randomisées.

Une fois ces deux résultats ajoutés, 11 études cliniques randomisées et 16 études de moindre qualité sans répartition aléatoire ou insu ont répondu aux critères d'inclusion et ont été intégrées aux tableaux des données probantes.

Résumé et évaluation des données probantes

Les informations clés des études incluses, telles que la conception de l'étude, le nombre de patients, les critères d'évaluation, les effets secondaires et les sources de financement, ont été extraites sous forme de tableau des données probantes pour chaque intervention (voir Fichiers supplémentaires 1, 2). Les tableaux des données probantes ont été remis au comité et étaient disponibles à titre de référence au cours de la Conférence.

Les critères pour déterminer la qualité des données probantes et la force des recommandations ont été adaptés du système GRADE [20-22], le processus s'étant d'abord inspiré d'une série d'articles décrivant la méthodologie du système GRADE publiés dans le *Journal of Clinical Epidemiology* entre 2011 et 2013. La méthode employée ici demandait l'évaluation de la qualité de chaque étude, puis l'évaluation des études regroupées afin de déterminer la qualité des données probantes en fonction du corpus d'études. La qualité de chaque étude clinique randomisée repérée était évaluée par deux évaluateurs à l'aide de l'outil de risque de biais de Cochrane [23]. Un troisième évaluateur intervenait pour résoudre tout désaccord. Les études cliniques randomisées étaient *a priori* considérées comme proposant des données probantes de haute qualité, niveau appelé à diminuer en fonction de preuves de biais d'après l'outil de Cochrane s'il se présentait des preuves d'incohérence. (Annexe 2 : Tableau 5). Les études non randomisées ou sans insu étaient considérées comme générant des données probantes de moindre qualité.

L'Annexe 2 apporte des détails supplémentaires sur le mode d'évaluation de la qualité et sur les critères employés pour déterminer la force des recommandations. Les évaluations de la qualité des données probantes ont été présentées lors de la Conférence au cours de la discussion sur les propositions de recommandations.

Formulation et approbation des recommandations

Le comité a révisé les recommandations des dernières directives qui n'allaient vraisemblablement pas faire l'objet de modifications. Ensuite, le président a diffusé ces recommandations pour préapprobation par tous les auteurs votants en amont de la Conférence. Pour les autres sujets, on a assigné des domaines déterminés à des experts de contenu à qui l'on a demandé de réviser les tableaux des données probantes fournis pertinents à leur domaine et de présenter à la Conférence le corpus de données probantes pour examen. Une fois le résumé présenté, les participants à la Conférence ont eu l'occasion de discuter de la documentation. Au terme de cette discussion, on a présenté le projet de recommandations et le groupe a débattu de leur libellé précis avant que les membres, lors d'un vote anonyme par voie électronique, se prononcent en accord ou en désaccord avec la recommandation, ou s'abstiennent. Si la recommandation ne recueillait pas un appui d'au moins 80%, elle était débattue de nouveau, son libellé modifié et soumis à un nouveau vote. Cette démarche était menée trois fois au maximum. À défaut d'un appui de 80%, il était convenu que le groupe n'était pas en mesure d'atteindre un consensus.

Une fois que les participants à la Conférence avaient approuvé le libellé d'une recommandation, le méthodologiste des directives présentait sa proposition de qualité des données probantes (Élevée, Modérée, Faible, Très faible ou Consensus). La qualité des données probantes était ensuite discutée, revue au besoin et soumise à un vote similaire à celui décrit ci-dessus.

Les forces de recommandations proposées (Forte ou Faible) étaient ensuite présentées au groupe. Le méthodologiste des directives proposait une force de recommandation fondée sur la qualité des données probantes, l'équilibre entre les effets désirables et indésirables, les valeurs et les préférences. Le groupe débattait de ces facteurs avant qu'un vote décide de l'approbation de la force de recommandation proposée. Tous les votes étaient compilés et présentés en temps réel avec les recommandations. Le Tableau 2 présente un résumé de toutes les recommandations, la qualité des données probantes appuyant chaque recommandation et la force de chaque recommandation.

Pour chaque domaine, les discussions du groupe étaient enregistrées et utilisées afin de documenter les considérations cliniques de chaque recommandation.

Avant la Conférence, le comité a convenu qu'il serait avantageux de tenir une discussion ouverte entre les participants au sujet d'une approche de la thérapie individuelle. À cet égard, des discussions en petites tables rondes ont eu lieu avant l'évaluation des recommandations et les votes à leur sujet, et des considérations cliniques supplémentaires ont été évaluées.

Recommandations des directives

Diagnostic de l'AOH-1/2

Contexte

Un AOH non diagnostiqué peut entraîner de graves conséquences. Une étude a déterminé un taux de mortalité de 31,4% chez les patients atteints de l'AOH non diagnostiqué (n=63/201) comparé à 1,33% chez les patients diagnostiqués (n=7/527) [1]. En l'absence d'un diagnostic précis, les patients peuvent ne pas être en mesure d'avoir accès aux médicaments appropriés empêchant la morbidité et la mortalité, et peuvent faire l'objet de stigmatisation en raison de leur condition. Le diagnostic de l'AOH-1/2 devrait se fonder sur une anamnèse rigoureuse et des manifestations cliniques confirmant la maladie. Il faudrait suspecter d'être atteints de l'AOH les patients souffrant d'angioedème récurrent sans urticaire concomitante, de même que ceux qui souffrent de douleurs abdominales sans cause définie, particulièrement s'il existe des antécédents familiaux. Les fournisseurs de soins de santé devraient garder à l'esprit que les médicaments dont on sait pouvant causer l'angioedème, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECAi) et les contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène, n'invalident pas automatiquement un diagnostic d'AOH puisqu'ils sont aussi associés à des crises d'angioedème chez des individus atteints.

Pour un patient soupçonné de souffrir de l'AOH-1/2, le taux de C4 plasmatique s'avère un test de dépistage précieux, la plupart des patients atteints présentant un taux réduit entre les crises [24] et près de 100% présentant un faible taux au cours des crises [6, 7]. Si le taux de C4 est faible, des tests plus poussés peuvent permettre de distinguer l'AOH-1, qui présente de faibles taux antigéniques et fonctionnels de C1-INH, de l'AOH-2, qui présente des taux antigéniques normaux de C1-INH, mais de faibles taux fonctionnels de C1-INH. Les résultats devraient être confirmés par analyse en duplicata après les premiers examens. Toutefois, il n'est pas recommandé de retarder le traitement particulier de l'AOH dans l'attente des tests de confirmation.

Le comité a affirmé que le diagnostic et la gestion d'une déficience de C1-INH acquise ne relèvent pas spécifiquement de ces directives.

[encadré]

Recommandation 1

Le diagnostic de l'AOH-1/2 devrait être établi en mesurant les taux de C4, de C1-INH antigénique et, au besoin, de C1-INH fonctionnel.

Qualité des données probantes : Élevée (90% en accord, 7,5% en désaccord, 2,5% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (94,87% en accord, 2,56% en désaccord, 2,56% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

La disponibilité des analyses pour diagnostiquer l'AOH peut varier considérablement autour du globe. Bien que les essais pour mesurer le C4 soient facilement accessibles et relativement peu coûteux, le taux de C4 ne saurait à lui seul confirmer ou infirmer un

diagnostic d'AOH-1/2 [7]. Lors du diagnostic de l'AOH-1/2 en cours de grossesse, les tests du C1-INH dans le sérum devraient être interprétés avec précaution, car les taux de C1-INH peuvent être temporairement faibles, mais revenir à la normale après l'accouchement au terme d'une grossesse normale [25]. Afin d'obtenir une confirmation, il faudrait répéter le test post-partum.

Le diagnostic chez les nourrissons peut également poser problème. La concentration de C1-INH dans le sang du cordon ombilical des nouveau-nés en santé est généralement plus faible que celle de la valeur normale chez l'adulte [26]. L'interprétation des taux et fonction de C1-INH peut entraîner un diagnostic erroné chez les nourrissons de moins de 12 mois. À ce titre, les résultats des tests de C1-INH devraient être confirmés après l'âge de un an [27]. Étant donné l'incertitude diagnostique des tests biochimiques chez les jeunes enfants, les tests génétiques peuvent s'avérer une option utile pour déterminer si un enfant a hérité de l'AOH-1/2 dans la mesure où le variant du parent atteint est connu.

[encadré]

Recommandation 2

Tous les individus avec antécédent familial positif devraient être considérés à risque d'être atteint d'AOH et devraient subir un test de dépistage dès que possible.

Qualité des données probantes : Consensus (94,87% en accord, 2,56% en désaccord, 2,56% d'abstentions).

Force de recommandation : Forte (94,74% en accord, 2,63% en désaccord, 2,63% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

L'AOH est une maladie autosomique dominante; aussi, chaque enfant d'un individu atteint de l'AOH a 50% de chances d'hériter de la maladie. Toutefois, des antécédents familiaux négatifs n'écartent pas la possibilité qu'un patient soit atteint de l'AOH. Jusqu'à 25% des cas sont causés par des mutations génétiques *de novo* [4, 28], ce qui signifie que plusieurs patients peuvent être atteints sans antécédents familiaux de l'AOH.

Traitement des crises aiguës d'AOH-1 et d'AOH-2

Contexte

Les crises d'AOH peuvent être spontanées ou provoquées par des stimuli externes et vont d'anodines à menaçantes pour le pronostic vital. La décision de traiter une crise dépend de plusieurs variables. Il n'est pas toujours possible d'en prédire la sévérité d'après ses toutes premières manifestations. Le traitement d'une crise a pour objectif d'en réduire la durée et la sévérité, d'en minimiser les effets sur les capacités fonctionnelles du patient et de réduire la morbidité et le risque de mortalité.

En dépit de l'augmentation du nombre de thérapies efficaces disponibles, certaines d'entre elles, dont les études n'ont pas démontré l'efficacité, continuent d'être employées pour le traitement de crises en raison soit d'un précédent historique, soit de connaissances insuffisantes.

On a recensé dix études cliniques randomisées qui ont démontré une amélioration quant à la durée et à la sévérité des crises d'AOH-1/2 [29-38]. Les thérapies étudiées étaient le C1-INH dérivé du plasma (C1-INHdp), le C1-INH humain recombinant (C1-INHhr), l'icatibant et l'ecallantide. Le tableau 3 énumère les agents particuliers, leurs mécanismes d'action, les autorisations et indications internationales, les posologies recommandées et les effets indésirables potentiels importants. La description de la qualité des données probantes des études figure plus bas dans les recommandations particulières à chaque médicament. Nous avons convenu que la qualité de ce corpus de données probantes est élevée, d'après l'évaluation de chaque étude à l'aide de l'outil de risque de biais de Cochrane (voir Document supplémentaire 1) et l'effet global constant de la thérapie sur les résultats pertinents (réduction de la durée et de la sévérité des crises et ampleur de l'effet).

En nous fondant sur la qualité des données probantes, la sévérité potentielle des résultats et le faible risque d'événements indésirables, nous avons voté pour une forte recommandation en faveur de l'emploi de thérapies efficaces pour le traitement des crises aiguës.

[encadré]

Recommandation 3

Le traitement des crises aiguës d'angioedème, afin de réduire leur durée et leur sévérité, devrait faire appel à des thérapies efficaces.

Qualité des données probantes : Élevée (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Nous avons insisté sur l'importance que les professionnels des soins de santé n'emploient que des thérapies efficaces soutenues par des données probantes et s'abstiennent particulièrement d'employer des thérapies non fondées sur des données probantes telles que les antihistaminiques, les corticostéroïdes et l'épinéphrine, lesquels servent au traitement de l'angioedème histaminique. En plus de la thérapie d'urgence, les patients devraient renoncer à tous déclencheurs connus et les éviter, tels que les contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène ou les traitements substitutifs, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), les inhibiteurs de la néprilysine et les inhibiteurs ECA [39-46].

[encadré]

Recommandation 4

Le C1-INHdp par intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës.

Qualité des données probantes : Élevée (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Le C1-INH dérivé du plasma est un produit sanguin humain. Le traitement au C1-INHdp remplace la protéine déficiente chez les patients atteints de l'AOH-1/2. Son efficacité dans le traitement des crises d'AOH-1/2 chez les adultes et les enfants a été démontrée [31], et les professionnels des soins de santé ou les patients et leurs aidants formés à cette fin peuvent l'administrer.

La posologie recommandée pour le traitement d'urgence des crises découle des essais cliniques. En l'absence d'essais de comparaison directe des produits, on ne peut conclure que tous ont la même efficacité. Employés comme prescrit, les produits de C1-INHdp sont sécuritaires et bien tolérés, et aucune transmission d'agents infectieux n'a été documentée.

[encadré]

Recommandation 5

L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës.

Qualité des données probantes : Élevée (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

La bradykinine est un médiateur clé dans le déclenchement de l'angioedème par l'activation du récepteur B2 de la bradykinine [8]. L'icatibant est un décapeptide de synthèse et sert d'antagoniste compétitif et sélectif du récepteur B2 de la bradykinine. On l'administre sous forme d'injection sous-cutanée (SC) unique de 30 mg. De manière générale et systématique, les patients le tolèrent bien, bien que pour 97% d'entre eux se développe une douleur locale passagère, de l'enflure et un érythème sur le site d'injection.

[encadré]

Recommandation 6

L'ecallantide est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Élevée (96,77% en accord, 3,23% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (96,77% en accord, 3,23% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

La kallibréine plasmatique produit de la bradykinine par clivage de kininogène de haut poids moléculaire [8, 47, 48]. L'ecallantide est une protéine recombinante de 60 acides aminés qui inhibe la kallibréine de manière sélective et réversible. On l'administre sous forme de trois injections SC de 10 mg, soit une dose totale de 30 mg [49]. Son efficacité dans le traitement des crises chez les patients adultes et adolescents atteints de l'AOH-1/2 a été démontrée [35]. On a décrit des réactions d'hypersensibilité à cet agent à la suite de 5% des administrations, dont 50% étant de possibles réactions anaphylactiques. Seul un praticien en soins de santé devrait l'administrer, dans un endroit où l'anaphylaxie peut être gérée adéquatement.

[encadré]

Recommandation 7

Le C1-INHrh par intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Élevée (100% en accord)

Force des recommandations : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Le C1-INH recombinant humain (rh) (conestat- α) est produit dans les glandes mammaires de lapins transgéniques et est identique au C1-INHdp, à l'exception du degré de glycosylation des protéines [50]. Cette différence dans la glycosylation se traduit par un temps moyen de demi-vie du produit recombinant plus bref [51, 52], toutefois, son effet sur l'activité physiologique est inconnu [53]. Son efficacité dans le traitement des crises chez les enfants de 13 ans et plus et chez les adultes atteints de l'AOH-1/2 a été démontrée [37]. En raison d'une réaction anaphylactique isolée à la suite de l'administration de C1-INHhr à une personne allergique aux lapins, les patients présentant une allergie aux lapins avérée ou suspectée ne devraient pas recevoir de C1-INHhr.

[encadré]

Recommandation 8

Les androgènes atténués ne devraient pas être employés dans le traitement de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Faible (96,97% en accord, 3,03% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (96,97% en accord, 3,03% en désaccord)

Recommandation 9

L'acide tranexamique ne devrait pas être employé dans le traitement des crises aiguës.

Qualité des données probantes : Faible (96,97% en accord, 3,03% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (96,97% en accord, 3,03% en désaccord)

Considérations cliniques

Les androgènes atténués tels que l'androgène anabolique alkylé à la position 17 danazol et les médicaments antifibrinolytiques n'ont pas démontré leur efficacité lors du traitement de crises aigües d'AOH-1/2. Étant donné le manque de données probantes pour ces agents dans le cadre du traitement aigu de l'AOH, nous sommes fortement d'avis qu'ils ne devraient pas être employés dans le traitement de crises d'AOH.

[encadré]

Recommandation 10

À défaut d'autre thérapie disponible, le plasma congelé peut être employé pour le traitement de crises aigües.

Qualité des données probantes : Faible (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Le plasma congelé (PC) est un produit sanguin contenant du C1-INH ainsi que d'autres protéines plasmatiques. Le PC n'est pas aussi sécuritaire que le plasma solvant-détergent (PSD) en ce qui a trait à l'inactivation des pathogènes, et la qualité des données probantes quant à l'efficacité du PC dans le traitement des crises aigües d'AOH-1/2 est faible. Il contient également de potentiels substrats pour la production de bradykinine supplémentaire et pourrait théoriquement empirer les crises d'angioedème. L'obtention en temps opportun de PC et/ou de PSD peut exiger un délai important – parfois jusqu'à 24 heures. Aussi, nous étions fortement d'avis, d'une part, que les produits de plasma congelés, bien que potentiellement bénéfiques, ne devraient être employés que si aucune autre thérapie recommandée n'est disponible et que, d'autre part, il ne faut négliger aucun effort pour assurer un traitement diligent et approprié des crises d'AOH [54,55]. La décision d'utiliser du PC dépendra de facteurs locaux et propres au patient et nécessitera une évaluation de la balance bénéfico-risque des mérites d'un traitement local par PC par rapport au seul soulagement des symptômes, respectivement. Ainsi, le seuil de traitement lorsque seul le PC est disponible devrait se limiter aux crises extrêmement douloureuses ou menaçantes pour la vie.

[encadré]

Recommandation 11

Les crises devraient être traitées de manière précoce afin de réduire la morbidité et la mortalité.

Qualité des données probantes (morbidité) : Modérée (100% en accord)

Qualité des données probantes (mortalité) : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Un traitement précoce entraîne une résolution plus rapide des symptômes. Des études d'observation ont suggéré qu'un traitement précoce peut s'avérer efficace pour réduire la durée d'une crise d'AOH chez certains patients [56-62]. Aussi, en dépit de l'absence d'une qualité élevée des données probantes, nous approuvons fortement le traitement précoce pour tenter de diminuer la morbidité et la mortalité probable. Fait intéressant, le traitement précoce à l'aide de C1-INH peut à la fois réduire la sévérité d'une crise dans son ensemble en plus de réduire le délai de soulagement des symptômes [63]. En raison des barrières potentielles à l'accès à la thérapie en temps opportun, il faudrait que les patients soient formés à s'autoadministrer les thérapies appropriées au traitement de crises d'AOH. Si les patients n'en sont pas capables, des efforts devraient être déployés pour s'assurer de la disponibilité de cette thérapie dans un délai minimal (pour plus de détails, voir la Recommandation 36).

[encadré]

Recommandation 12

Toute crise mettant en cause les voies aériennes supérieures constitue une urgence médicale et doit être traitée immédiatement.

Qualité des données probantes : Faible (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Les crises d'AOH sont imprévisibles et potentiellement menaçantes pour la vie. La mortalité attribuable à un angioedème laryngé est largement reconnue [1]. Toutes les crises d'angioedème laryngé devraient être considérées comme des urgences médicales, et les thérapies dont l'efficacité pour le traitement de l'AOH a été démontrée devraient être facilement accessibles et appliquées immédiatement. On recommande également que tous les patients souffrant d'un œdème laryngé, même ceux qui suivent une autothérapie, soient évalués au service des urgences dans l'éventualité où l'angioedème ne réagisse pas à la thérapie et qu'une expertise dans la gestion des voies aériennes soit nécessaire.

Traitement des crises aiguës et prophylaxie à court terme de l'AOH chez les patientes enceintes

Contexte

La gestion d'ordre gynécologique et obstétrique des patientes atteintes d'AOH-1/2 présente un enjeu unique aux fournisseurs de soins de santé. La grossesse en particulier peut soit aggraver ou améliorer les crises d'angioedème, soit être sans effet sur celles-ci [65-68], et cette situation peut varier d'une grossesse à l'autre [68]. Quant à savoir si les symptômes sont plus sévères au cours d'un trimestre en particulier, il ne semble pas se dessiner actuellement de tendance claire [67, 69]. L'accouchement vaginal ne semble pas être un déclencheur [65-68, 70] suggérant que les femmes peuvent renoncer à la PCT dans le cadre d'un accouchement vaginal anticipé sans complications, bien qu'un traitement de crise aiguë doive toujours demeurer facilement accessible. On

recommande la PCT dans le cas de césariennes ou d'instrumentation intrapartum (pour plus de détails, voir la section « Prophylaxie à court terme »). Les patientes enceintes atteintes d'AOH devraient faire l'objet d'un suivi attentif par un expert de l'AOH accompagné d'une équipe de professionnels médicaux pertinents. Pour des raisons éthiques, il n'existe pas de données issues d'études cliniques randomisées évaluant l'efficacité et la sécurité de médicaments employés pour traiter les crises d'AOH chez des patientes enceintes, bien que plusieurs cas aient été documentés. Les auteurs des directives ont recommandé que les professionnels des soins de santé consignent le traitement de toutes leurs patientes atteintes d'AOH afin de contribuer au corpus documentaire sur les résultats thérapeutiques pour ce groupe.

Le Comité a convenu que la lactation et les menstruations chez les patientes atteintes d'AOH ne seraient pas explicitement abordées dans ces directives.

[encadré]

Recommandation 13

Le C1-INHdp constitue le traitement de choix pour le traitement des patientes enceintes atteintes d'AOH-1/2.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (97,37% en accord, 2,63% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Nous nous sommes unanimement mis d'accord que la qualité des données probantes concernant l'utilisation de C1-INHdp pour le traitement des crises aiguës d'AOH en cours de grossesse faisait consensus, d'après de nombreuses observations cliniques et études d'observation [66-69, 71-74]. Toutefois, nous avons fortement approuvé le C1-INHdp en tant que traitement de choix afin de réduire la morbidité et la mortalité chez les patientes enceintes atteintes d'AOH-1/2. Pour la même raison, en dépit de données probantes précises, nous avons également fortement recommandé l'emploi de C1-INHdp dans les cas de crises d'angioedème chez les patientes enceintes atteintes d'AOH nC1-INH. Les indications d'homologation et la posologie recommandée de C1-INHdp pour le traitement de crises aiguës figurent au Tableau 3. Il est possible d'employer l'icatibant [75] ou le C1-INHhr [76] dans des cas de crises menaçantes pour la vie en cours de grossesse lorsque le C1-INHdp n'est pas disponible ou ne s'est pas avéré efficace pour la patiente.

Traitement de crises aiguës d'AOH chez les patients pédiatriques

Contexte

Cette section aborde le traitement de crises aiguës chez les patients pédiatriques (enfants ≤ 12 ans et adolescents âgés de 12 à 17 ans), et ne portera que sur l'AOH-1/2. Bien que l'AOH se manifeste à tout âge, l'âge d'apparition des premières crises varie entre 4,4 et 18 ans, l'âge moyen de la première crise étant de 10 ans [77]. Les manifestations au cours de l'enfance sont peu communes, mais il est possible que des

symptômes abdominaux soient négligés chez les nourrissons. L'inconfort et la douleur abdominale figurent parmi les plaintes les plus répandues pendant l'enfance et on peut aisément se méprendre sur leurs causes dans cette population [78-82].

[encadré]

Recommandation 14

Tous les patients pédiatriques ayant un diagnostic d'AOH devraient avoir accès à un traitement des crises aiguës, y compris ceux qui sont asymptomatiques.

Qualité des données probantes : Consensus (94,59% en accord, 5,41% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (94,59% en accord, 5,41% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

« Asymptomatiques » réfère aux patients qui ont reçu un diagnostic de déficit en inhibiteur de C1 hérité, mais qui n'ont pas encore présenté de symptômes de la maladie. En raison des risques liés à la maladie, tous les patients diagnostiqués devraient avoir accès aisément à un traitement des crises aiguës soit sur place, soit dans un établissement médical à proximité. Les recommandations ci-dessous s'appliquent aux médicaments pour le traitement de crises aiguës d'AOH chez les patients pédiatriques.

[encadré]

Recommandation 15

Le C1-INHdp par intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.

Qualité des données probantes : Modérée (85,29% en accord, 11,76% en désaccord, 2,94% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (94,87% en accord, 2,56% en désaccord, 2,56% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Les réactions des enfants traités pour des crises d'AOH avec le C1-INHdp correspondent à celles des adultes [83]. Des études ont démontré que l'intervention est sécuritaire et bien tolérée [31] par la population pédiatrique et réduit efficacement le délai de soulagement des symptômes [32, 84, 85]. Comme pour les adultes, les données probantes suggèrent également qu'un traitement précoce au C1-INHdp accélère la résolution des symptômes [59,62]. La posologie pour le C1-INHdp est de 20 unités (U)/kg IV de Berinert® (CSL) [31, 83, 86, 87], 500 U IV de Cinryze® (Takeda) pour les enfants de 10 à 25 kg, ou 1000 U IV de Cinryze® pour enfants > 25 kg [88-90].

[encadré]

Recommandation 16

L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.

Qualité des données probantes : Consensus (97,3% en accord, 2,7% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (92,31% en accord, 2,56% en désaccord, 5,13% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

L'icatibant a été approuvé dans certains pays pour le traitement de patients âgés de ≥ 2 ans (voir tableau 3) [91]. Selon l'âge du patient, la dose unique SC de 0,4 mg/kg (dose maximale de 30 mg) injectée dans l'abdomen peut être autoadministrée ou donnée par un aidant, en particulier chez les enfants. Elle n'exige pas d'accès intraveineux qui peut s'avérer compliqué chez les patients pédiatriques [91-93].

[encadré]

Recommandation 17

Le C1-INHhr intraveineux est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (97,37% en accord, 2,63% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Le C1-INHhr intraveineux est une forme recombinante de C1-INH qui a été étudiée chez les adolescents pour le traitement des crises aiguës d'AOH [37]. La posologie se fonde sur le poids, soit 50 U/kg (à moins que le patient soit ≥ 84 kg, auquel cas la dose est de 4200 U), et est administrée par voie intraveineuse [94].

[encadré]

Recommandation 18

L'ecallantide est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients adolescents.

Qualité des données probantes : Consensus (97,44% en accord, 2,56% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (89,74% en accord, 2,56% en désaccord, 7,69% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

L'ecallantide a été étudiée et approuvée pour utilisation chez les adolescents ≥ 12 ans aux États-Unis d'après des données probantes provenant de 4 études cliniques [49, 95]. Cet ensemble de données regroupées a démontré l'efficacité du médicament chez des

enfants âgés de 10 ans seulement. On administre l'ecallantide sous forme de 3 injections SC totalisant 30 mg [49], mais on ne peut l'autoadministrer.

Diagnostic de l'AOH avec inhibiteur de C1 normal

Contexte

En 2000, Binkley et Borth furent les premiers à signaler la présence d'AOH nC1-INH au Canada et en Allemagne, respectivement [96, 97]. En 2018, on avait repéré plus de 200 familles atteintes de la maladie dans le monde; toutefois, la prévalence véritable demeure inconnue et celle-ci varie significativement d'un pays à l'autre. On peut subdiviser davantage l'AOH nC1-INH selon le différent variant génétique affectant le facteur XII de la coagulation (AOH-FXII), l'angiopoïétine-1 (AOH-ANGPT), le plasminogène (AOH-PLG), et d'un variant inconnu (AOH-U) [11].

[encadré]

Recommandation 19

Si on envisage un diagnostic d'AOH nC1-INH, le patient devrait être orienté vers un médecin possédant une expertise sur cette condition. Des tests pour détecter des variants génétiques associés à cette condition devraient être effectués.

Qualité des données probantes : Faible (97,44% en accord, 0% en désaccord, 2,56% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (92,31% en accord, 5,13% en désaccord, 2,56% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Nous avons recommandé que le diagnostic d'AOH nC1-INH soit fondé sur une évaluation clinique menée par un médecin expert. Les critères du diagnostic d'AOH nC1-INH comprennent : (1) des antécédents d'angioedème récurrent en l'absence d'urticaire concomitante ou d'emploi de médicaments réputés pour causer de l'angioedème; (2) des preuves documentées d'une concentration normale de C4, de l'antigène C1-INH et du C1-INH fonctionnel; et (3) soit un variant génétique associé à la maladie ou des antécédents familiaux d'angioedème et une preuve documentée d'un manque d'efficacité de la thérapie chronique d'antihistaminiques à haute dose [16]. Les fournisseurs de soins de santé devraient également avoir un niveau de suspicion élevé pour l'AOH nC1-INH si un patient présente les critères ci-dessus et qu'un traitement aux corticoïdes et/ou un essai d'omalizumab ont échoué. Si possible, un test de dépistage des variants génétiques associés à la condition devrait être réalisé. Les auteurs des directives ont affirmé que ces critères diagnostiques sont fondés sur la faisabilité idéale et la disponibilité des tests mentionnés ci-dessus et que ces critères ne devraient pas être considérés comme des exigences absolues afin d'établir un diagnostic d'AOH nC1-INH.

Traitement des crises aiguës d'AOH avec inhibiteur de C1 normal

Contexte

Comme mentionné plus haut, l'AOH nC1-INH est une maladie rare qui peut s'avérer difficile à diagnostiquer avec certitude. Cela pose pour les patients un ensemble unique d'enjeux à surmonter puisque les traitements sont difficiles à obtenir sans diagnostic. Les patients peuvent également faire l'objet de stigmatisation en raison d'une mauvaise connaissance de leur condition, particulièrement s'ils se présentent régulièrement aux urgences avec des crises d'angioedème, mais avec un C1-INH normal attesté. On a avancé, sans données probantes pour le confirmer, que la bradykinine peut jouer un rôle dans la pathogenèse, menant à la spéculation que des thérapies employées pour traiter l'AOH-1/2 peuvent être bénéfiques [98]. Il existe également des données probantes indirectes que la thérapie par antihistaminiques n'est pas efficace pour ce groupe de patients [99].

[encadré]

Recommandation 20

Le C1-INHdp est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës chez les patients atteints d'AOH nC1-INH.

Qualité des données probantes : Modérée (92,5% en accord, 7,5% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (92,5 % en accord, 7,5% en désaccord)

Recommandation 21

L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës chez les patients atteints d'AOH nC1-INH.

Qualité des données probantes : Consensus (92,5% en accord, 7,5% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (92,5% en accord, 7,5% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Les auteurs des directives jugeaient qu'ils pouvaient recommander des essais pour des thérapies particulières qui avaient fait leurs preuves dans certains cas parce que, bien qu'il n'existe pas de série de cas significative ni d'essai clinique contrôlé étudiant l'intervention thérapeutique dans les cas de crises dans la population atteinte d'AOH nC1-INH, ces crises sont souvent sévères et peuvent être mortelles. En plus de la thérapie des crises aiguës, les patients devraient cesser d'utiliser et éviter tout déclencheur connu, tel que les contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène ou les traitements substitutifs, les inhibiteurs DPP-IV, les inhibiteurs de néprilysine et les inhibiteurs ECA [39-46].

Le C1-INHdp intraveineux est efficace pour réduire la durée et l'intensité des crises d'angioedème chez les patients atteints d'AOH nC1-INH (comme le démontrent des études non contrôlées rétrospectives sur de petites séries de cas recrutés selon des critères homogènes non prédéterminés) en dépit du fait que la pathogenèse de

l'angioedème, par définition, n'est pas causée par une déficience du C1-INH [15, 40, 41, 45].

Avec les mêmes restrictions que pour le C1-INHdp, il existe des données probantes indiquant que bloquer les récepteurs bradykinine-2 avec de l'icatibant est une intervention efficace pour le traitement de crises à divers emplacements du corps chez la majorité des patients atteints d'AOH nC1-INH [15, 39, 100].

Le comité a affirmé que ces recommandations s'appliquent de manière générale à tous les patients atteints d'AOH nC1-INH et ne se subdivisent pas par variant génétique dans ces directives.

Prophylaxie à court terme

Contexte

La prophylaxie à court terme (PCT) réfère à la pratique de traiter les patients afin de réduire le risque de morbidité et de mortalité associées, et qui en découlent, au cours d'une période pendant laquelle le risque de souffrir d'un angioedème peut être accru.

C'est un fait reconnu que des traumatismes physiques, comme ceux qui peuvent se produire lors d'interventions médicales ou dentaires, peuvent provoquer des épisodes d'angioedème [101-103]. La manipulation des voies aériennes supérieures, y compris au cours d'une intervention de chirurgie dentaire ou d'une intubation, pose en particulier des risques élevés en raison de son association avec l'enflure des voies aériennes supérieures. Toutefois, même des interventions mineures peuvent précipiter une crise d'angioedème, et il n'est pas possible de prédire avec certitude le moment où celle-ci se produira. Les crises peuvent survenir à tout moment de quelques heures à plusieurs jours après une intervention [101]. Les fournisseurs de soins de santé devraient sensibiliser leurs patients – qu'ils aient ou non reçu une PCT – quant à la possibilité que surviennent des crises d'angioedème dans les 72 heures suivant l'intervention.

On croit également que d'autres facteurs tels que des stressors émotionnels peuvent précipiter des crises. Individuellement, chaque patient peut également être au courant de déclencheurs particuliers dont la capacité à provoquer leurs crises est connue. En dépit de ces observations, il n'existe pas d'essai clinique contrôlé dans ce domaine, et les données proviennent d'expériences personnelles, d'études rétrospectives et de sondages [101,102, 104, 105].

[encadré]

Recommandation 22

La prophylaxie à court terme devrait être prise en considération en amont des déclencheurs connus particuliers aux patients et pour toute intervention médicale, chirurgicale ou dentaire.

Qualité des données probantes : Faible (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

Recommandation 23

Le traitement particulier aux crises aiguës d'AOH devrait être disponible pendant et après toute intervention.

Qualité des données probantes : Faible (93,39% en accord, 6,61% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (93,93% en accord, 6,61% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Le moment où la PCT devrait être employée a donné lieu à une discussion soutenue, et une attention particulière a été accordée à l'élaboration d'une liste de procédures à risque faible et élevé dans ce contexte. Toutefois, les données manquent à propos du risque particulier associé à chaque procédure médicale, chirurgicale et dentaire au sein d'un large éventail, et à propos de l'opportunité d'une PCT pour certaines. Une étude a évalué que le risque d'angioedème à la suite d'une intervention chirurgicale sans prophylaxie préprocédurale était de l'ordre de 5 à 30%, sans égard au type et à la portée de l'intervention chirurgicale [101]. À partir de cela, et de notre incapacité à lier le risque de crise à une procédure en particulier [101, 102], il a été jugé que la PCT devrait être au moins envisagée pour des procédures se situant près des voies aériennes supérieures, qui provoquent des traumatismes, ou qui sont des déclencheurs connus particuliers au patient. Nous avons comme intention de maintenir une portée élargie pour cette recommandation, puisque le risque associé à une PCT appropriée serait probablement minimal comparé à tout risque réel ou perçu de ne pas employer de PCT si le besoin s'en faisait ressentir. Ultimement, la décision d'employer ou non une PCT devrait revenir tant au patient qu'à ses fournisseurs de soins de santé pour l'AOH et peut dépendre de plusieurs facteurs, y compris la gravité du traumatisme physique en cause et si le patient a déjà auparavant subi ou non une crise dans des circonstances similaires. Le risque de provoquer un angioedème est probablement plus élevé lors d'une extraction dentaire qu'au cours d'un nettoyage ou d'une réparation de carie, et les fournisseurs de soins de santé peuvent décider de ne pas employer de prophylaxie pour des procédures dont le risque perçu est faible à moins que des procédures semblables aient provoqué des crises par le passé. Si la décision est prise de ne pas administrer de PCT, tous les patients devraient avoir deux doses de la thérapie sur demande appropriée à portée de main, conformément à la recommandation #23. Deux traitements sur demande devraient être disponibles même pour ceux qui reçoivent une PCT. On ne sait pas d'après les données actuelles combien de patients se sont vus refuser une procédure nécessaire, ou combien ont choisi d'y renoncer en raison des risques perçus, ou à combien on n'a pas proposé de PCT. Garantir l'accès à la PCT peut aider à atténuer le risque associé aux procédures et permettre aux patients de chercher et de recevoir les soins dont ils ont besoin [106].

[encadré]

Recommandation 24

Le C1-INHdp intraveineux devrait être employé comme prophylaxie à court terme chez les patients atteints d'AOH.

Qualité des données probantes : Consensus (97,37% en accord, 2,63% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (92,31% en accord, 2,56% en désaccord, 5,13% d'abstentions)

[fin]

On recommande comme prophylaxie préprocédurale un concentré de C1-INHdp à une dose de 20 U/kg IV moins d'une heure avant l'intervention. Une étude mentionne que les patients encourent un risque de 30% sans prophylaxie et de 15% avec 500 U de C1-INHdp, réduit à 5% avec 1000 U [102]. À un taux de 20 U/kg, la personne de taille moyenne recevrait 1500 U, ce qui, on l'espère, réduira le risque de 5% d'une crise à la suite d'une intervention. En outre, étant donné que des crises particulièrement aiguës se sont produites même avec 1000 U de concentré de C1-INHdp prophylactique, au moins deux traitements supplémentaires pour les crises devraient être disponibles. En Europe, le Cinryze® est homologué pour les adultes à une dose de 1000 U à administrer dans les 24 heures précédant une intervention anticipée, ou le Berinert® à 1000 U 6 heures avant au plus. L'homologation européenne pour usage pédiatrique fixe la dose en fonction du poids, soit 500 U de Cinryze® pour les enfants de 10 à 25 kg (dans les 24 heures précédant une procédure anticipée) ou 15 à 30 U/kg de Berinert® (dans les 6 heures) (voir Tableau 3).

À défaut de C1-INHdp, et particulièrement si des traitements pour les crises aiguës d'AOH ne sont pas disponibles, on peut envisager d'employer pour une PCT des androgènes atténués ou du plasma congelé. Dans le cas où des androgènes sont choisis pour une PCT, on peut envisager l'utilisation du danazol 5 jours avant l'intervention ou le déclenchement anticipé (2,5 à 10 mg/kg/jour de danazol, pour un maximum de 600 mg/jour) [9]. Les inconvénients de la thérapie aux androgènes incluent une efficacité perçue inférieure au concentré de C1-INHdp. Les androgènes atténués ne sont pas appropriés lors de la grossesse ou de l'allaitement, et il faudrait envisager un test de grossesse avant d'entreprendre une thérapie aux androgènes. Des utilisations fréquentes à court terme peuvent être associées à des effets similaires constatés dans l'emploi d'androgènes à long terme, tel que discuté dans « Prophylaxie à long terme pour l'AOH-1 et l'AOH-2 ». La dose optimale pour la PCT n'a pas été déterminée, mais, d'après des cas cités dans la documentation, on propose typiquement 2 U chez les adultes et 10 ml/kg chez les enfants 1 à 2 heures avant une intervention [55, 107-109].

Des agents antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique ont été employés comme PCT à des doses suggérées de 25 mg/kg 2 à 3 fois par jour, jusqu'à un maximum de 3 à 6 g par jour, 5 jours avant et 2 à 5 jours après une intervention ou un déclenchement anticipé. L'efficacité pour la prévention des crises n'est toutefois pas connue et cet agent ne devrait être employé que si d'autres thérapies ne sont pas disponibles.

Le Lanadelumab (Takeda), un anticorps monoclonal humanisé contre la kallibréine, met environ 70 jours à se stabiliser [110] et n'est donc pas recommandé pour une PCT. De la même manière, la stabilisation à des fins thérapeutiques du C1-INH sous-cutané peut prendre une ou deux semaines, ce qui laisse entendre qu'il ne devrait pas être employé comme PCT. Les données manquent quant à savoir si la PCT est nécessaire dans le cas où les patients ne présentent pas de symptômes soit avec le lanadelumab, soit avec le C1-INH sous-cutané, et d'ici à ce que des données soient disponibles, la PCT, si indiquée, devrait être employée lorsque l'un ou l'autre est prescrit pour une PLT.

De manière générale, les patientes enceintes atteintes d'AOH ne semblent pas nécessiter de PCT de routine dans le cadre d'un accouchement vaginal sans complications [65, 67, 68, 70]. Toutefois, il existe certaines situations où la PCT pourrait être envisagée en amont d'un accouchement vaginal, notamment des antécédents de crises sévères d'AOH, des crises fréquentes au cours du troisième trimestre ou des antécédents d'œdème génital secondaire à un traumatisme mécanique [66, 70, 111-113]. La PCT est recommandée dans les cas de césariennes ou d'instrumentation intrapartum, et peut devoir être répétée, sujette à la demi-vie du médicament, si l'accouchement ne s'est pas produit au cours d'une certaine période [66, 68]. Comme pour d'autres interventions, deux doses de thérapie sur demande devraient être disponibles en cas de crise d'AOH.

Prophylaxie à long terme pour l'AOH-1 et l'AOH-2

Contexte

La prophylaxie à long terme (PLT) réfère à l'emploi d'un traitement continu et régulier afin de prévenir les crises d'AOH lorsqu'un traitement sur demande ne répond pas suffisamment aux exigences du traitement du patient tel que discuté dans la section « Approches de la thérapie individualisée » ci-dessous. On peut envisager la thérapie prophylactique pour les patients présentant des épisodes récurrents d'angioedème afin de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des crises. Les détails quant au moment d'envisager et d'entreprendre une PLT sont discutés ci-dessous.

[encadré]

Recommandation 25

La prophylaxie à long terme peut être appropriée pour certains patients afin de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des crises.

Qualité des données probantes : Élevée (96,67% en accord, 3,33% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (96,67% en accord, 3,33% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

La PLT a pour objectif de réduire la fréquence et/ou la sévérité des crises d'AOH et de minimiser les répercussions de l'AOH sur la QV, permettant de ce fait aux patients de mener des vies normales. Certains patients peuvent être des candidats pour la thérapie

à long terme, et les bienfaits et risques associés à de tels traitements devraient être explorés afin d'optimiser les soins du patient. Il est important de se souvenir qu'aucun régime prophylactique n'a été associé à l'élimination complète de l'angioedème. Aussi, bien qu'ils soient sous prophylaxie, tous les patients devraient disposer des moyens de traiter les crises d'angioedème d'une manière cohérente avec la Recommandation #3, et un plan de traitement des crises aiguës devrait être convenu entre le patient et le médecin.

[encadré]

Recommandation 26

Le C1-INHdp est une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme des patients atteints d'AOH-1/2.

Qualité des données probantes : Élevée (100% en accord)

Force des recommandations : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Des essais cliniques contrôlés ont démontré que le C1-INHdp employé comme prophylactique, tant IV que SC, pour l'AOH-1/2 réduit le nombre, la durée et la sévérité des crises d'angioedème [36, 38, 114].

La prophylaxie par thérapie de remplacement d'inhibiteur de C1 a traditionnellement été administrée par intraveineuse [38]. Des essais plus récents ont démontré des taux d'efficacité plus élevés lorsqu'une dose plus importante d'inhibiteur de C1 est administrée par voie sous-cutanée. La voie sous-cutanée réduit également les désagréments et la médicalisation associés à la voie intraveineuse, et écarte les risques liés aux ponctions veineuses répétées et aux sondes à demeure [115], ce qui améliore encore plus la QV [116]. Toutefois, la comparaison directe entre les voies IV et SC n'a jamais fait l'objet d'un essai formel.

[encadré]

Recommandation 27

Le lanadelumab est une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'AOH-1/2.

Qualité des données probantes : Élevée (95% en accord, 5% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (92,5% en accord, 5% en désaccord, 2,5%

d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Le lanadelumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé inhibant la kallikréine plasmatique (IgG1/chaîne légère k) injectable par voie sous-cutanée. On l'administre à raison de 300 mg aux deux semaines; on peut toutefois envisager une

posologie de 300 mg aux quatre semaines si un patient est sous contrôle (s'il ne présente pas de crises) depuis plus de 6 mois [110].

[encadré]

Recommandation 28

Le C1-INH ou le lanadelumab sous-cutané devrait être employé comme traitement de première intention pour la prophylaxie à long terme.

Qualité des données probantes : Consensus (90% en accord, 10% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (97,37% en accord, 2,63% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Bien qu'il n'existe pas de comparaison directe des agents prophylactiques à long terme, donc de qualité consensuelle des données probantes en ce qui a trait à l'efficacité, nous étions fortement en accord que tant le C1-INHdp sous-cutané que le lanadelumab sont appropriés comme traitement de première intention pour la PLT.

[encadré]

Recommandation 29

Les androgènes atténués et les antifibrinolytiques ne devraient pas être employés comme traitement de première intention pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'AOH-1/2.

Qualité des données probantes : Consensus (89,47% en accord, 7,89% en désaccord, 2,63% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (88,89% en accord, 5,56% en désaccord, 5,56% d'abstentions)

Recommandation 30

Les androgènes atténués sont une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme chez certains patients.

Qualité des données probantes : Modérée (90,32% en accord, 9,68% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (90,32% en accord, 9,68% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Les aspects à prendre en compte lors de la prise de décision d'entreprendre une prophylaxie sont abordés plus bas, dans la section « Approches de la thérapie individuelle ». La décision d'entreprendre une PLT devrait se fonder sur l'efficacité de la thérapie, ses effets secondaires et sa marge d'innocuité, ainsi que sur la préférence du patient. Bien que les androgènes atténués et les antifibrinolytiques ne soient pas recommandés en première intention, l'emploi de ces agents peut être envisagé pour une PLT chez les patients qui en ont déjà tiré avantage ou qui ont de la difficulté à obtenir des options de première intention. Il ne faudrait pas exiger que les patients

échouent d'autres thérapies de prophylaxie à long terme, telles que les androgènes et les antifibrinolytiques, avant d'employer le C1-INHdp ou le lanadelumab.

Des études cliniques contrôlées et les études d'observation ont montré que les traitements aux androgènes anaboliques alkylés à la position 17, tels que le danazol, réduisent la fréquence et la sévérité des crises d'AOH [117-122]. Bien que l'une des études fût une étude randomisée contrôlée, la qualité des données probantes de l'étude n'a pas été considérée comme élevée en raison de l'insuffisance des détails sur son financement, de la génération des séquences et du rapport des résultats [120]. Plusieurs patients ont par le passé été mis sous contrôle grâce à la thérapie aux androgènes et l'emploi de ces derniers chez certains patients peut s'avérer acceptable dans la mesure où la dose efficace la plus faible est appliquée pour atteindre l'efficacité et minimiser les effets indésirables. Selon l'opinion d'experts, la dose optimale de danazol, afin d'éliminer les effets indésirables, est de ≤ 200 mg/jour [9, 98].

Les androgènes peuvent influencer sur les taux de lipide sérique, s'avérer hépatotoxiques et causer une hépatite. On les a déjà associés à l'adénome hépatocellulaire et, très rarement, au carcinome [118, 123, 124]. On recommande que tous les patients sous androgènes atténués aient un suivi régulier de leur tension artérielle et passent un hémogramme ainsi qu'un bilan des enzymes hépatiques, une analyse des urines, un dosage d'alpha-fœtoprotéine, de créatine phosphokinase sérique ainsi qu'un bilan lipidique tous les 6 mois, de même qu'une échographie hépatique annuelle [17].

La thérapie aux androgènes peut entraîner des effets virilisants et inclure des irrégularités menstruelles, la masculinisation, un changement de la voix irréversible et de l'hirsutisme. Les effets secondaires psychologiques incluent l'irritabilité et la labilité émotionnelle, un comportement agressif et la dépression. Les androgènes interagissent avec plusieurs médicaments. Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse et la lactation, avant la puberté et chez les patients atteints de malignité en lien avec une dépendance aux androgènes et d'hépatite [123, 124]. Les patients doivent être mis au courant de ces effets secondaires au moment d'envisager une thérapie aux androgènes et au cours de celle-ci, et les médecins devraient soigneusement prendre en considération ses risques et ses bienfaits pour le patient.

Il existe des données probantes d'une qualité modérée montrant l'avantage de l'acide tranexamique comme agent antifibrinolytique en tant qu'agent de PLT. Cet avantage a été démontré dans une étude randomisée contrôlée avec placebo menée auprès de 18 sujets âgés de ≥ 12 ans qui ont pris 1 gr d'acide tranexamique trois fois par jour [125], et dans une étude croisée à double insu d'acide ϵ -aminocaproïque chez 9 patients âgés de 7 à 40 ans [126]. Ces données suggèrent que les agents antifibrinolytiques peuvent être utiles pour la PLT dans le traitement de l'AOH-1/2. Toutefois, leur rôle dans la PLT courante ne semblait se justifier que dans certains groupes de patients en raison du manque d'efficacité et des effets secondaires potentiels à la posologie étudiée. La

posologie recommandée pour l'acide tranexamique est de 30-50 mg/kg par jour, répartis en 2 ou 3 doses n'excédant pas 6 g par jour.

[encadré]

Recommandation 31

Tous les patients devraient disposer d'un plan de gestion comprenant l'accès immédiat à un traitement efficace des crises, même au cours d'une prophylaxie.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Puisque aucune thérapie de PLT ne peut éliminer complètement le risque de crises, tous les patients devraient avoir accès à au moins deux doses de thérapie sur demande, et la compétence du patient à administrer de telles thérapies devrait être évaluée régulièrement. Le traitement des crises devrait être suffisamment efficace afin de donner aux patients le temps nécessaire pour se rendre à un centre de soins d'urgence.

Prophylaxie à long terme chez les patientes enceintes atteintes d'AOH

Contexte

Au moment de prendre des décisions quant à la PLT pour des patientes enceintes, les fournisseurs de soins de santé doivent prendre en considération l'efficacité et la sécurité du traitement tant pour la mère que pour le fœtus, et ce, tout au long de la grossesse, du travail et de l'accouchement ainsi que pendant la période d'allaitement. Étant donné la rareté de l'AOH, combinée à la question éthique du recrutement de patientes enceintes pour des essais cliniques, il est peu probable que des études interventionnelles avec placebo évaluant prospectivement les options de traitement par PLT chez des patientes enceintes atteintes d'AOH aient lieu. Les données probantes disponibles proviennent d'études d'observation, d'études de cas, d'études rétrospectives, de questionnaires et d'opinions d'experts.

[encadré]

Recommandation 32

Lorsque la prophylaxie à long terme est indiquée au cours de la grossesse, le C1-INHdp constitue le traitement de choix.

Qualité des données probantes : Consensus (97,3% en accord, 2,7% d'abstentions)

Force de recommandation : Forte (97,37% en accord, 2,63% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Les données provenant d'études d'observation [69, 127] et les études rétrospectives [67, 68] démontrent que le C1-INHdp était généralement sécuritaire et n'était associé à aucune anomalie néonatale ou effet indésirable lié au traitement pendant la période

d'observation. Bien que les données ne fussent pas de grande qualité, nous avons fortement recommandé le C1-INHdp lorsqu'une PLT était nécessaire en cours de grossesse.

[encadré]

Recommandation 33

Les androgènes atténués ne devraient pas être employés au cours de la grossesse ou de la période d'allaitement.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100 % en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Les androgènes sont contre-indiqués pendant la grossesse parce que ces médicaments peuvent avoir des effets significatifs sur le développement normal du fœtus, y compris la masculinisation. L'hypertrophie du clitoris, la fusion labiale, un problème au niveau du sinus uro-génital, l'atrésie vaginale et des organes génitaux ambigus figurent parmi les effets potentiels sur le fœtus féminin [128-130].

Prophylaxie à long terme chez les patients pédiatriques atteints d'AOH

Contexte

La prophylaxie à long terme chez la population pédiatrique doit être flexible afin d'accommoder les changements survenant chez un patient en ce qui touche les hormones, les stressseurs et le mode de vie [89]. Les données montrant l'emploi de thérapies particulières, plus récentes pour la prophylaxie de routine chez les enfants existent actuellement en quantité limitée.

[encadré]

Recommandation 34

Lorsque la prophylaxie à long terme est indiquée pour les patients pédiatriques, le C1-INHdp constitue le traitement de choix.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (97,5% en accord, 2,5% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

La taille des échantillons dans les études cliniques évaluant l'emploi de C1-INHdp prophylactique chez les enfants est modeste [84, 85, 131-134]. Les données consolidées d'une ECR et son étude de prolongation ouverte ont démontré que le C1-INHdp était efficace et toléré pour une prophylaxie de routine chez les enfants atteints d'AOH. Les patients recevaient des infusions IV de 1000 U de C1-INHdp (500 U pour les enfants âgés de 6 à 11 ans) ou un placebo tous les 3 à 4 jours. Au cours de l'étude pivot avec placebo, le C1-INHdp réduisait presque de moitié le nombre de crises d'angioedème (n=4). Au cours de la prolongation ouverte, le C1-INHdp a réduit significativement le taux de crises

mensuel médian prérecrutement (n=23). Les effets indésirables au cours des études étaient au minimum (1 patient souffrant de pyrexie au cours de l'étude pivot, 1 patient souffrant de migraine et de nausées et un autre souffrant d'érythème sur le site de l'infusion considéré comme lié au C1-INHdp au cours de la prolongation ouverte) [85]. Le lanadelumab et le C1-INHdp SC sont indiqués pour la prévention de routine des crises d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus (voir Tableau 3).

[encadré]

Recommandation 35

Les androgènes ne devraient pas être employés pour la prophylaxie à long terme chez les patients pédiatriques.

Qualité des données probantes : Modérée (87,18% en accord, 7,69% en désaccord, 5,13% d'abstentions)

Force de recommandation : Élevée (84,62% en accord, 12,82% en désaccord, 2,56% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Les androgènes sont réputés pour causer l'ossification prématurée des épiphyses [135, 136], avec d'autres effets indésirables significatifs, et sont donc contre-indiqués comme PLT chez la population pédiatrique avant le stade de Tanner 5. Toutefois, en raison de leur efficacité, comme décrit plus haut, et en l'absence d'autres options disponibles, on peut envisager les androgènes une fois que les patients ont terminé la puberté. Si l'emploi d'androgènes s'avère nécessaire, les patients pédiatriques devraient commencer par la plus faible dose efficace. Ils devraient faire l'objet d'un suivi régulier afin de déceler des effets secondaires.

Les antifibrinolytiques ne peuvent être recommandés pour la PLT chez la population pédiatrique en raison du manque de données probantes. L'étude de leurs effets sur des enfants a montré que leur efficacité est limitée [133].

Dans le cas de patients pédiatriques, comme pour les adultes, on ne devrait pas exiger un échec à d'autres thérapies non particulières, telles que les androgènes ou les antifibrinolytiques, avant de passer à des agents de PLT plus spécifiques.

Prophylaxie à long terme pour l'AOH avec inhibiteur de C1 normal

Contexte

Les patients atteints d'AOH nC1-INH et ceux atteints d'AOH-1/2 ont en commun des caractéristiques cliniques similaires, y compris le risque de crises d'angioedème aléatoires, imprévisibles, débilitantes et potentiellement menaçantes pour la vie [99]. Ces similarités ont donné lieu à des spéculations voulant que les traitements employés dans le cadre d'une PLT pour l'AOH-1/2 puissent être bénéfiques pour les patients atteints d'AOH nC1-INH. Toutefois, en raison du manque de données, il n'a pas été possible de formuler une recommandation pour cette intervention. Les auteurs des

directives étaient fortement d'avis que l'élaboration de futures recommandations de traitement nécessitait des données supplémentaires dans ce domaine et la réalisation d'études appropriées.

Considérations cliniques

Nous n'avons pas atteint le consensus sur les recommandations proposées au sujet de l'emploi de progestines ou d'acide tranexamique pour la PLT chez les patients atteints d'AOH nC1-INH. Selon certaines données probantes, les progestines, les antifibrinolytiques et les androgènes atténués peuvent être efficaces chez les patients atteints d'AOH nC1-INH [45, 137]. Bien que certains pays d'Europe aient démontré l'efficacité des progestines, les mêmes doses élevées employées en Europe ne sont pas disponibles dans tous les pays [66]. Néanmoins, nous voulions réitérer l'importance d'éviter les déclencheurs connus de l'angioedème tels que les contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène ou la thérapie de remplacement, les inhibiteurs DPP-IV, les inhibiteurs de néprilysine et les inhibiteurs ECA [39-46].

Autoadministration

Contexte

L'autoadministration réfère au traitement de patients à l'extérieur d'un établissement de soins de santé, soit par les patients eux-mêmes, soit par un aidant formé. La reconnaissance de l'autoadministration comme traitement de l'AOH et le soutien qui lui est accordé remontent au premier document international consensuel sur l'AOH en 2003; cette pratique a fait l'objet de recommandations de façon répétée dans les énoncés consensuels et les directives [9, 17, 138]. Cette option, dont le caractère sécuritaire et commode pour les patients a été démontré, permet un traitement précoce et peut réduire les coûts globaux de traitement pour ce groupe, par comparaison avec une thérapie basée à l'hôpital [139, 140]. Toutefois, en dépit des bénéfices avérés de l'autoadministration et de la thérapie sur demande en ce qui a trait à l'efficacité et à l'amélioration de la QV, un sondage en ligne réalisé aux USA a révélé que seulement 8,1% des médecins traitants ont des patients qui s'autotraient et que pour seulement 3,5% des répondants, l'administration se faisait à la maison avec un support paramédical [141, 142]. Bien qu'il manque de données spécifiques au Canada, il y a peu de raisons de croire que celles-ci différeraient significativement de ces résultats. L'autoadministration de produits sanguins pour des troubles du sang rares n'est pas sans précédent, et a été la pierre angulaire d'une thérapie efficace de l'hémophilie depuis plus de 30 ans [143].

Un traitement précoce des crises rend celui-ci plus efficace [144]. Les données probantes ont montré que plus vite on traite une crise, plus tôt elle se résorbe [35, 57, 145, 146]. La capacité de traiter une crise sans délai dépend de la réduction du nombre d'étapes nécessaires entre la reconnaissance d'une crise exigeant un traitement et la mise en œuvre d'une thérapie efficace. Obliger des patients à se rendre dans un établissement de soins de santé pour recevoir un traitement dont l'efficacité dans le cadre d'une administration à domicile ou à l'extérieur d'un établissement de soins de

santé a été démontrée augmente le délai d'administration du traitement [2] et peut avoir comme conséquence que plusieurs crises ne sont pas traitées. Les patients peuvent également connaître des difficultés d'accès au traitement si les établissements de soins de santé ne connaissent pas bien cette condition. Toutes les thérapies devraient être disponibles pour tous les patients atteints d'AOH à travers le monde, et les thérapies autoadministrées ou administrées à domicile sont privilégiées parce qu'elles réduisent la morbidité, l'absentéisme, les coûts, le fardeau de la maladie et la mortalité potentielle tout en améliorant la QV [17, 145, 147].

[encadré]

Recommandation 36

Tous les patients atteints d'AOH qui s'avèrent des candidats appropriés devraient être formés pour l'autoadministration de thérapies spécifiques à l'AOH. Si les patients ne peuvent pas s'autoadministrer la thérapie, des mesures devraient être prises pour leur assurer un accès en temps opportun à toutes les thérapies appropriées.

Qualité des données probantes : Faible (97,14% en accord, 2,86% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

En dépit de la faiblesse de la qualité des données probantes pour la recommandation voulant que tous les patients qui s'avèrent des candidats appropriés soient formés pour l'autoadministration de thérapies particulières à l'AOH, on a unanimement considéré qu'il s'agissait d'une forte recommandation. Cela est cohérent avec des énoncés et des directives consensuels antérieurs [18, 19, 148]. Il ne faudrait pas sous-estimer l'importance de la thérapie précoce et les obstacles à sa mise en œuvre devraient être levés. On connaît l'existence de disparités géographiques et régionales en matière de soins et l'autoadministration de thérapies les éliminerait. Bien que le C1-INHdp par intraveineuse exige une attention particulière, notamment un suivi du produit et une formation du patient, l'emploi de produits sanguins dans un contexte d'autoadministration n'a rien d'exceptionnel. Des programmes de traitement de l'hémophilie par autoadministration, qui sont similaires, ont été mis en œuvre et se sont avérés efficaces [143, 149]. Un autre exemple est l'autoadministration d'immunoglobuline chez des patients atteints d'une immunodéficience primaire [150, 151]. L'homologation récente de thérapies avec administration sous-cutanée simplifiera davantage l'autoadministration [114, 152, 153].

Bien que tous les patients ne soient pas des candidats appropriés pour la thérapie par autoadministration, cette option devrait être prise en compte dans le plan de soins général des patients atteints d'AOH. Si des patients sont considérés comme appropriés et qu'ils sont volontaires pour apprendre la thérapie par autoadministration, ils devraient consentir à respecter des critères particuliers présentés dans des directives de thérapie à domicile internationales déjà publiées [154, 155]. Dans le cas de la thérapie par autoadministration, les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de voir à

la maîtrise appropriée des symptômes, à la conformité et à la compétence. Cet aspect sera abordé plus en détail ci-dessous dans la section « Approches de la thérapie individualisée ».

Approches de la thérapie individualisée

Contexte

L'AOH est une maladie chronique dynamique, et la fréquence et la sévérité des crises d'angioedème peuvent varier au fil de la vie du patient. Du fait de ce caractère variable, il est important d'évaluer régulièrement les patients afin de s'assurer que la thérapie soit appropriée et employée correctement et que les effets indésirables des thérapies soient minimisés. Un document publié récemment présente une approche du suivi de la fréquence et de la sévérité des crises [148].

L'un des aspects les plus problématiques du traitement du patient est peut-être le choix du moment d'entreprendre ou d'interrompre une thérapie de PLT. Bien qu'il existe des directives quant aux agents à employer à l'entame d'une PLT, on ne trouve pas de données probantes comparant l'emploi d'une PLT avec la thérapie sur demande de crises aiguës en ce qui a trait aux risques et aux bienfaits. En l'absence de telles données, compte tenu de l'importance clinique de cette approche thérapeutique, le Comité a tenté de déterminer quelles variables devraient être prises en compte au moment de décider d'entreprendre ou d'interrompre une PLT.

[encadré]

Recommandation 37

La décision d'entreprendre ou d'interrompre une prophylaxie à long terme dépend de multiples facteurs et devrait être prise par le patient et un spécialiste de l'AOH.

Qualité des données probantes : Consensus (97,06% en accord, 2,94% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (97,06% en accord, 2,94% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Les facteurs à prendre en considération dans la décision d'entreprendre une PLT ont fait l'objet de discussions soutenues. De l'avis général, les considérations principales dans la prise de décision comprenaient l'efficacité de la thérapie sur demande sur la maîtrise de la fréquence et de la sévérité des crises. Bien que par le passé certains documents consensuels aient cherché à définir le nombre et la sévérité des crises comme point de référence à prendre en considération pour déterminer le moment d'entreprendre une PLT [10], la nature arbitraire par laquelle cela serait défini a soulevé des préoccupations significatives. En vertu de cette approche, des patients dont la QV est touchée, bien qu'ils ne satisfassent pas des critères particuliers prédéfinis, pourraient éventuellement se voir refuser la PLT. On estimait que bien que la fréquence des crises soit importante, il ne s'agit que d'un des nombreux facteurs qui devraient être pris en considération, au même titre que la sévérité des crises précédentes, l'aisance avec laquelle les patients

peuvent avoir accès à un traitement d'urgence, leur capacité d'administrer une thérapie sur demande et l'effet sur la QV.

Bien que la PLT ait pour objectif de réduire le nombre et la sévérité des crises, elle n'élimine pas complètement le risque. Les patients doivent savoir, d'une part, qu'entreprendre une PLT ne signifie pas qu'ils n'auront plus de crises et, d'autre part, que les crises qui se produisent peuvent encore s'avérer fatales. Tous les patients doivent être suivis afin de s'assurer que la PLT est efficace et que les effets indésirables sont notés [148].

Au moment d'entreprendre une PLT, il est important de comprendre et de souligner que la PLT n'est pas nécessairement une thérapie pour la vie et que le traitement requiert une réévaluation continue. Il peut être utile de tenter de définir objectivement les attentes du patient au début d'une PLT. Une partie du processus de suivi devrait consister à examiner ces objectifs et à s'assurer qu'ils sont atteints.

La décision d'interrompre la PLT a également engendré une importante discussion. Tous les participants à la Conférence jugeaient que la PLT aux androgènes devrait cesser immédiatement si une patiente devient enceinte ou allaite. La réduction ou l'interruption de la PLT devrait être envisagée si la situation du patient est stable et qu'il n'y a pas de preuve d'attaques aiguës d'angioedème au cours d'une période prolongée, bien qu'aucune directive particulière ne puisse être fournie quant à une durée particulière de maîtrise des symptômes et que le patient doit être partie prenante de la décision. Si la décision de réduire ou d'interrompre la PLT est prise, tous les patients doivent s'assurer d'avoir un accès continu à l'administration de la thérapie sur demande des crises appropriée, conformément à la Recommandation #36. Tous les membres de l'équipe de soins intégrés du patient devraient être au courant du plan de réduction ou d'interruption de la PLT au cas où des complications se présenteraient.

Dans le cas de l'interruption d'une PLT aux androgènes atténués ou aux antifibrinolytiques, la majorité des participants à la Conférence ont convenu de recommander une diminution graduelle, si la patiente n'est pas enceinte, ainsi qu'un suivi de la fréquence des crises et de l'impact sur la QV du patient. Quant à l'interruption d'une PLT au C1-INHdp ou au lanadelumab, les participants jugeaient qu'il est possible soit de l'interrompre abruptement, soit d'en réduire la fréquence des administrations, tout en faisant le suivi des réactions du patient.

Le Comité a convenu unanimement que le patient et le spécialiste en AOH devraient prendre conjointement la décision d'entreprendre ou d'interrompre une PLT. Le patient doit être informé des risques et des bienfaits de toutes les thérapies, comme discuté dans les sections pertinentes ci-dessus, afin de permettre une prise de décision éclairée. De plus, les effets à long terme sur la santé des veines et accès veineux doivent être pris en compte lorsqu'on envisage des infusions IV répétées.

Qualité de vie

Contexte

Selon la Constitution de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la santé est « un état complet de bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie [...] ». Il en découle que la mesure de la santé et des effets des soins de santé doit inclure non seulement les changements dans la fréquence et la sévérité des maladies, mais aussi une estimation du bien-être et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) particulière à la maladie. L'AOH peut avoir des répercussions considérables sur la QVLS d'une personne. Un sondage réalisé aux États-Unis en 2004 a révélé que 85% des patients craignaient une occlusion soudaine de leurs voies aériennes, 75% souffraient d'une douleur intolérable et 53% redoutaient de transmettre l'AOH à leurs enfants [156]. Une autre étude menée auprès de 457 patients atteints d'AOH aux États-Unis a fait état d'une QVSL considérablement en deçà de la norme de la population [157]. La productivité s'en trouve également réduite de façon marquée, y compris des problèmes au travail pour 34% des sujets. En raison de leur plus récente crise d'AOH, les travailleurs ont perdu en moyenne 3,3 jours et les étudiants, 1,9 jours. Un répertoire suédois de patients atteints d'AOH a documenté les jours manqués au travail et à l'école [158]. Une étude multicentrique européenne a comptabilisé l'absentéisme au travail et à l'école ainsi que la perte avérée de productivité à l'occasion de la crise la plus récente et entre les crises [159]. Le Burden of Illness Study in Europe (Danemark, Allemagne, Espagne) a montré que l'AOH a une incidence élevée sur les activités quotidiennes en période de crise et influe également sur les activités quotidiennes des patients entre les crises [159-161]. Les patients ont fait état d'une anxiété substantielle quant aux crises à venir, aux voyages et à la transmission de l'AOH à leurs enfants [161]. Le lien entre la sévérité des crises et l'absentéisme a été démontré [158, 159] et 51% (n=84) des patients ont signalé que l'AOH avait nui à l'avancement de leur carrière ou de leur éducation [159].

Des études européennes menées à l'aide d'instruments de mesure généraux de la QVLS ont également montré les effets négatifs des crises sur la QVLS [162], y compris, en particulier, la fréquence des crises, telle que mesurée par le questionnaire européen des 5 dimensions de la qualité de vie (EQ-5D) [158] ou par le questionnaire Short Form 36 Health Survey (SF-36) [163]. Les thérapies prophylactiques, y compris le lanadelumab et le C1-INHdp, tant IV que SC, ont toutes présenté des améliorations de la QVLS [38, 114, 147, 152, 164].

Un questionnaire international sur la QVLS à l'intention des patients adultes atteints d'AOH-1/2 appelé AOH-QVLS a été conçu [165, 166]. Au cours de l'élaboration du AOH-QVLS, les facteurs mentionnés le plus souvent à la fois par les experts et par les patients comme influant sur la QV comprennent les crises potentiellement menaçantes pour la vie, les effets non désirés des médicaments (associés dans plusieurs cas à un traitement chronique), la non-disponibilité de traitements des crises aiguës particuliers dans certains établissements de soins de santé, la transmission héréditaire, l'absence de déclencheur connu qui pourrait être évité, et le fait qu'il s'agit d'une maladie rare à

propos de laquelle les professionnels des soins de santé connaissent très peu de choses [165].

[encadré]

Recommandation 38

Les fournisseurs de soins de santé devraient évaluer de manière routinière la qualité de vie des patients atteints d'AOH à l'aide d'instruments validés afin d'optimiser la gestion de l'AOH.

Qualité des données probantes : Consensus (97,37% en accord, 2,63% en désaccord)

Force de recommandation : Forte (94,87% en accord, 5,13% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

L'évaluation de la maîtrise de l'AOH relativement à la fréquence, à la durée et à la sévérité des crises n'est pas le seul élément à considérer dans le suivi des patients. Les données laissent entendre que les facteurs en lien avec la QV d'un patient sont importants lors du suivi des patients atteints d'AOH. Bien que le questionnaire HAE-QoL ait été conçu spécifiquement pour les patients adultes atteints d'AOH-1/2, il n'a pas été démontré sensible lors qu'une période de rappel de 6 mois était utilisée dans une petite étude [167]. Une étude clinique d'envergure a fait appel au questionnaire de la Qualité de vie de l'angioedème (AE-QoL) [168-169] et bien que celui-ci s'est montré sensible [152], il se peut qu'il n'ait pas été assez spécifique pour évaluer tous les problèmes que rencontrent les patients atteints d'AOH. Des instruments validés qui sont courts, sensibles et spécifiques sont nécessaires pour évaluer de façon routinière les patients atteints d'AOH et optimiser leur gestion.

Soins de santé intégrés

Contexte

Les soins intégrés de patients reposent sur l'intégration de l'organisation, de la livraison et de la gestion des services liés au diagnostic, au traitement, aux soins, à la réhabilitation et à la promotion de la santé. Plusieurs groupes de maladies rares ont adopté le modèle des soins intégrés, et il existe des preuves pour d'autres cas de maladies rares que ce modèle se traduit par une meilleure évolution de l'état de santé et par des coûts moindres [143]. L'hémophilie se sert de ce modèle depuis des décennies. L'AOH est semblable à d'autres troubles sanguins rares, y compris l'hémophilie, parce qu'il s'agit d'une condition chronique qui est potentiellement menaçante pour la vie et dont la gestion exige une équipe multidisciplinaire hautement spécialisée. Toutefois, bien que l'AOH soit semblable à d'autres conditions, elle s'en démarque suffisamment pour demander sa propre structure afin de satisfaire les besoins particuliers de ces patients. La recommandation de fournir des soins intégrés aux patients atteints d'AOH n'est pas nouvelle et figure dans les directives publiées

antérieurement. Les éléments particuliers des soins intégrés pour l'AOH ont déjà été publiés et sont énumérés dans le Tableau 4.

[encadré]

Recommandation 39

Les soins intégrés pour tous les patients atteints d'AOH devraient être prodigués afin d'optimiser le traitement et l'évolution de leur état de santé.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (97,5% en accord, 2,5% en désaccord)

[fin]

Considérations cliniques

Bien que les auteurs des directives aient affirmé unanimement l'importance du modèle des soins intégrés pour l'AOH, et qu'il existe des recommandations particulières en ce qui a trait à ses exigences, ce modèle de soins n'est pas disponible pour tous les patients atteints d'AOH et chaque organisation peut adapter ce modèle en fonction de son propre contexte. En dépit de cela, les fondamentaux des soins intégrés devraient s'efforcer d'être uniformes et d'une accessibilité égale à l'intérieur des pays et entre ceux-ci. Les traitements de l'AOH peuvent être onéreux; toutefois, un traitement de l'AOH inapproprié peut s'avérer encore plus coûteux. Les auteurs des directives ont affirmé qu'un suivi continu des programmes de soins intégrés est essentiel pour la mesure de leur efficacité ainsi que pour celle de leur incidence sur l'évolution de l'état de santé des patients, notamment en ce qui a trait à la maîtrise de la maladie, la morbidité et la mortalité, les admissions à l'hôpital, la QV et les retombées économiques.

[encadré]

Recommandation 40

Tous les patients atteints d'AOH devraient être au courant des associations de patients atteints d'AOH.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (97,5% en accord, 2,5% d'abstentions)

[fin]

Considérations cliniques

Les organisations regroupant des patients jouent un rôle clé en soutenant les patients atteints d'AOH et leurs aidants. Ces organisations militent en faveur de l'accès à la gestion et au traitement des patients atteints d'AOH, non seulement afin de maîtriser leur maladie, mais aussi pour les soutenir dans l'atteinte de leur plein potentiel à la maison, à l'école, au travail et dans leurs relations humaines. Il faudrait encourager tous les patients à adhérer aux associations de patients à l'échelle locale et internationale.

Registres

Contexte

Les registres de patients s'avèrent une méthode éprouvée de faire le suivi des résultats cliniques. L'hémophilie, par exemple, effectue un suivi du sang veine à veine depuis le début des années 1980. Il existe déjà des registres canadien et australien du trouble hémostatique pour faire le suivi des déplacements des produits sanguins et proposer un moyen d'informer les patients de tout rappel d'un produit qu'ils ont reçu. Conformément à l'European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), la National Organisation for Rare Disorders (NORD) et la Canadian Organisation for Rare Disorders (CORD), les registres des patients atteints de maladies rares devraient être reconnus comme une priorité mondiale dans le domaine des maladies rares [170]. Un registre mondial de l'AOH alimenté par les médecins et les patients a été mis sur pied en 2018 et est actuellement au stade du recrutement [171].

[encadré]

Recommandation 41

Les médecins devraient collaborer à un registre de l'AOH et proposer à leurs patients de s'y inscrire.

Qualité des données probantes : Consensus (100% en accord)

Force de recommandation : Forte (100% en accord)

[fin]

Considérations cliniques

Les patients inscrits à un registre de l'AOH pourront retrouver sur une ligne du temps leur traitement avec des produits sanguins et pourront également y rapporter des événements indésirables. Un registre de l'AOH, particulièrement s'il est d'envergure mondiale, offrira également une mine de données en expansion pour la recherche dans le domaine dans le but d'améliorer les soins prodigués aux patients.

Conclusions

Cette mise à jour des directives canadiennes de l'angioedème héréditaire 2014 est le fruit de la collaboration d'experts en AOH et de groupes de patients canadiens et internationaux sous la direction du Réseau canadien de l'angioedème héréditaire. Ces directives visent à optimiser la gestion des patients atteints d'AOH du monde entier en formulant des recommandations actualisées fondées sur des données probantes à l'intention des fournisseurs de soins de santé qui gèrent des patients atteints d'AOH ou qui sont susceptibles d'en rencontrer dans leur pratique.

Information supplémentaire

L'information supplémentaire accompagnant ce texte se trouve à [adresse doi].

[encadré]

Dossier supplémentaire 1. Tableau des données : ERC AOH. Études randomisées contrôlées. Comprend l'extraction des données, les évaluations de la qualité, ainsi que les codes de référence des études et les références des études randomisées contrôlées.

Dossier supplémentaire 2. Tableau des données : AOH : Études comparative de moindre qualité. Études comparatives de moindre qualité. Comprend l'extraction des données, les évaluations de la qualité, ainsi que les codes de référence des études et les références bibliographiques des études comparatives de moindre qualité.
[fin]

Abréviations

AOH-QVLS: Angioedème héréditaire-Qualité de vie liée à la santé; AOH: angioedème héréditaire; AOH-1: angioedème héréditaire de type 1; AOH-1/2: angioedème héréditaire de types 1 et 2; AOH-2: angioedème héréditaire de type 2; AOH-ANGPT1: angioedème héréditaire avec variant génétique de l'angiopoïétine-1; AOHFxII: angioedème héréditaire avec variant génétique du facteur XII de la coagulation; AOH-PLG: angioedème héréditaire avec variant génétique du plasminogène; AOH-INC: angioedème héréditaire avec variant génétique inconnu; AOH nC1-INH: angioedème héréditaire avec inhibiteur de C1 normal; AOHQ: Angioedème héréditaire du Québec; C1-INH: inhibiteur de C1; C1-INHdp: inhibiteur de C1 dérivé du plasma; C1-INHhr: inhibiteur de C1 humain recombinant; C4: complément 4; CHAEN: Canadian Hereditary Angioedema Network; CI: conflit d'intérêts; CORD: Canadian Organization for Rare Disorders; ECAi: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; EQ-5D: questionnaire européen des 5 dimensions de la qualité de vie; ERC : étude randomisée contrôlée; EURORDIS: European Organisation for Rare Diseases; EVA: échelle visuelle analogue; FxII: facteur de coagulation XII; HADS: Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (Hospital Anxiety and Depression Scale); HAEi: HAE International; ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors; IgG1: immunoglobuline G1; IV: intraveineux; NORD: National Organization for Rare Disorders; OMS: Organisation mondiale de la santé; PCT: prophylaxie à court terme; PLT: prophylaxie à long terme; PSD: plasma solvant détergent; QV: qualité de vie; QVLS: qualité de vie liée à la santé; RCAH: Réseau canadien d'angioedème héréditaire; SC: sous-cutané; SF-36: questionnaire Short Form 36 Health Survey; U: unités internationales.

Remerciements

Dr Valeria Palda, de l'Université de Toronto, pour avoir facilité l'élaboration de ces directives.

Dr Clarissa Moodle pour la rédaction et la révision médicales du manuscrit.

Dr Dumitru Moldovan et Dr Marco Cicardi, décédés après la rencontre sur les directives, pour leurs contributions à l'élaboration de ces directives, à la recherche sur l'AOH et pour leur remarquable engagement envers l'AOH dans leurs pays et à l'international.

Des notices commémoratives complètes figurent sur le site Web

(<https://aacijournal.biomedcentral.com/about/memorial>).

M. Peter Waite, directeur général de CHAEN/RCAH et Mme Faith Featherstone pour leur soutien administratif.

Contributions des auteurs

SB a rédigé le manuscrit original de 2014, que Dr Clarissa Moodle a révisé et mis à jour. Tous les auteurs ont relu le manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Financement

CHAEN/RCAH a assuré la gestion du financement de la conférence. Cet organisme a reçu un soutien à valeur égale de deux compagnies fabriquant des produits pour le traitement de l'angioedème héréditaire (CSL Behring et Takeda). Des demandes de financement ont été déposées auprès du gouvernement fédéral et de gouvernements provinciaux ainsi que d'agences sanguines, sans succès. Le financement a servi à payer la location des espaces de conférence, l'enregistrement audio, l'animation par un modérateur externe, les déplacements à la conférence, l'hébergement et la nourriture pour tous les participants, à l'exception des représentants des agences gouvernementales et des patients, qui bénéficiaient du financement de leurs propres agences. Les participants à la conférence n'ont pas été rémunérés pour leur temps à l'exception du rédacteur médical, du méthodologiste des directives et du modérateur de l'Université de Toronto, qui ont contribué à la gestion de la rencontre et à l'élaboration des directives, et de la bibliothécaire médicale du Centre for Effective Practice, qui a mené la recherche documentaire et préparé les tableaux des données en amont de la conférence. Aucun représentant de l'industrie n'a pris part à la conférence.

Disponibilité des données et du matériel

Le partage des données ne s'applique pas à cet article parce qu'aucun ensemble de données n'a été créé ou analysé dans le cadre de la présente étude.

Éthique pour l'approbation et consentement de participation

Ne s'applique pas.

Consentement de publication

Ne s'applique pas.

Intérêts concurrents

Les renseignements quant à de potentiels conflits d'intérêts (CI) ont été recueillis à l'aide du formulaire de divulgation de conflits d'intérêts de l'International Committee of Medical Journal Editors. Des formulaires de divulgation de CI ont été distribués aux participants en amont de leur lecture du manuscrit et ils étaient obligatoires pour tous les auteurs.

Annexes

Annexe 1 : Stratégie de recherche

Base de données : Ovid MEDLINE

Recherche menée le 27 juin 2018 et le 4 novembre 2018 par Kelly Lang-Robertson, MLIS

1. angioedemas, hereditary/ or hereditary angioedema type iii/ or “hereditary angioedemas types i and ii”
2. (“hereditary angio\$” or “inherited angio\$” or “familial angio\$”).mp.
3. hereditary C1 inhibitor deficiency.mp.
4. or/1-3
5. (“clinical trial” or random\$ or placebo).mp. or tu.xs.
6. 4 and 5
7. limit 4 to (clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or randomized controlled trial)
8. 6 or 7
9. limit 8 to (english language or humans)
10. limit 9 to (case reports or comment or editorial or letter or news)
11. 9 not 10
12. limit 11 to yr=“2013 – 2018”

Les résultats dégagés précédemment lors de la recherche d’octobre 2013 en prévision des directives 2014 ont été retranchés manuellement du nouvel ensemble de résultats.

Critères d’inclusion

- Publications en langue anglaise
- Sujets humains
- ≥ 5 sujets dans chaque groupe comparatif
- Résultats originaux publiés dans une revue répertoriée (i.e. aucune donnée des résumés/affiches inclus)
 - Population : les patients ayant un diagnostic d’angioedème héréditaire de type I ou de type II ou d’angioedème héréditaire avec C1-INH normal de tout âge, y compris les populations enceintes et pédiatriques
 - Intervention – a abordé au moins l’un des éléments suivants :
 - Traitement des crises aiguës
 - C1-INH, C1-INHhr (ruconest), inhibiteurs de kallikréine (ecallantide), antagonistes des récepteurs de la bradykinine (icatibant), médicaments antifibrinolytiques (acide tranexamique), plasma solvant-détergent (PSD), plasma frais congelé (PFC), plasma congelé (PC), épinéphrine, corticoïdes, antagonistes H1, antagonistes H2
 - Prophylaxie à long terme
 - C1-INH (IV ou sous-cutané), androgènes atténués (danazol), antifibrinolytiques (acide tranexamique), C1-INHhr (ruconest), stéroïdes synthétiques (tibolone), acide e-aminocaproïque

- (AEAC), inhibiteurs de kallibréine oraux (lanadelumab), anticorps monoclonal antagoniste anti-facteur XIIa (CSL-312)
- Prophylaxie à court terme
 - C1-INH (IV ou sous-cutané), androgènes atténués (danazol), antifibrinolytiques (acide tranexamique), stéroïdes anabolisants, plasma frais congelé (PFC), plasma congelé (PC)
 - Comparaison :
 - N'importe laquelle, y compris les placebos, les traitements réguliers ou aucune intervention
 - Évolution de l'état de santé
 - Fréquence ou sévérité des crises, ou soulagement des symptômes, y compris au moins l'un des suivants :
 - Temps mis à soulager les symptômes (début de soulagement ou soulagement complet)
 - Score de symptôme moyen de sévérité complexe (MSCS score)
 - Score du résultat du traitement
 - Durée de la crise
 - Délai de traitement
 - Effet rebond/rechute
 - Nombre de crises (p. ex. : médiane par année ou par mois)
 - Qualité de vie liée à la santé
 - Indice d'activité de travail productif
 - Scores de dépression
 - Scores d'anxiété

Note : Les résultats intermédiaires tels que les mesures en laboratoire ne sont pas inclus (p. ex. concentration moyenne de C1-INH fonctionnel dans le sérum).

Annexe 2 : Qualité des données probantes et force des recommandations

Note : La qualité des données probantes (Tableau 5) et la force des recommandations (Tableau 6) sont adaptées de GRADE [20-22]. GRADE est considéré comme « centré sur les résultats » et recommande traditionnellement une seule note pour chaque résultat, et ce, pour l'ensemble du corpus de données probantes.

Détermination de la qualité des données probantes

Les données probantes de toutes les études non randomisées ou sans insu étaient considérées de faible qualité.

Les données probantes de toutes les études randomisées contrôlées étaient considérées de qualité élevée et étaient déclassées en fonction des paramètres suivants :

Paramètres	Exemples de limites	Effets sur la qualité des données probantes
Limites dans la conception/risque de biais (outil de risque de biais de Cochrane)	Absence de dissimulation de l'affectation des sujets au groupe d'étude Absence de génération des séquences adéquates Absence d'insu Données incomplètes Rapport sélectif Autres limites telles qu'un arrêt précoce	Majorité des éléments non satisfaits ou non rapportés = déclassement d'un degré
Incohérence	Variations importantes des effets Faible hétérogénéité des résultats	Déclassement d'un degré
Résultats imprécis	Échantillon de petite taille Importants intervalles de confiance quant à l'estimation des effets L'étude manque de moyens	Pris en note, mais pas déclassé
Biais de publication	Biais manifeste en raison d'un financement important de l'industrie	Pris en note mais pas déclassé (la majorité des études étaient financées par l'industrie)
Approche indirecte/généralisante	La population ou le cadre de l'étude diffère significativement de la population d'intérêt	Ne s'applique pas

S'il était convenu que la limite était importante, la qualité des données probantes était déclassée de 2 degrés.

Facteurs pris en compte pour l'attribution d'une recommandation forte ou faible

- Incertitude des estimations du bienfait probable, et du risque probable, des inconvénients et des coûts
- Importance du résultat que le traitement prévient
- Magnitude de l'effet du traitement
- Précision de l'estimation de l'effet du traitement
- Risques associés à la thérapie
- Fardeau de la thérapie

- Risque de l'objectif
- Coûts
- Valeurs variables

Les implications d'une forte recommandation sont

- Cliniciens : Ils devraient appliquer à la plupart des patients la procédure recommandée
- Patients : La plupart souhaiteront se prévaloir de la procédure recommandée, mais seule une petite proportion ne le souhaitera pas.
- Décideurs politiques : Dans la plupart des cas, la recommandation peut se traduire en politique.

Les implications d'une recommandation faible sont

- Cliniciens : Des choix différents conviendront à différents patients, et vous devez aider chaque patient à prendre une décision de gestion cohérente avec ses valeurs et préférences.
- Patients : Plusieurs souhaiteront se prévaloir de la procédure recommandée, mais plusieurs ne le souhaiteront pas.
- Décideurs politiques : L'élaboration d'une politique nécessitera des débats substantiels et sollicitera plusieurs intervenants.

Informations sur les auteurs

1 University of Toronto, Toronto, ON, Canada. 2 HAE Canada, Notre Dame des Lourdes, MB, Canada. 3 Département de médecine, Queen's University, Kingston, ON, Canada. 4 Département de médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada. 5 Division des allergies et de l'immunologie clinique, St. Paul's Hospital, Département de médecine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada. 6 Département de médecine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. 7 Département de médecine, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada. 8 École de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada. 9 Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Allemagne. 10 Département de médecine interne, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA. 11 Département de dermatologie, Hôpital universitaire de l'Université Johannes Gutenberg de Mayence, Mayence, Allemagne. 12 Hôpital de l'Institut de recherche en santé La Paz, Madrid, Espagne. 13 Département de médecine interne, Università degli Studi di Milano, Ospedale L. Sacco, Milan, Italie. 14 Départements de médecine et de pédiatrie, Penn State University, Hershey, PA, USA. 15 3^e Département de médecine interne, Faculté de médecine, Université Semmelweis, Budapest, Hongrie. 16 Laboratoire d'immunologie clinique, Faculdade de Medicina ABC, Sao Paulo, Brazil. 17 Campbelltown Hospital, Western Sydney University, New South Wales, Australie. 18 Addenbrooke's Hospital, Cambridge et University College Hospital, Londres, Angleterre, R.-U. 19 University of California, San Diego, San Diego, CA, USA. 20 Moncton Hospital,

Moncton, NB, Canada. 21 Division des allergies et de l'immunologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, Québec, QC, Canada. 22 HAE International (HAEi), Horsens, Danemark. 23 HAE International (HAEi), Fairfax, VA, USA. 24 Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, QC, Canada. 25 Toronto Allergy Group, Toronto, ON, Canada. 26 Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Program, Foothills Medical Centre, University of Calgary, Calgary, AB, Canada. 27 Division de la pédiatrie, Faculté de médecine, Memorial University, St John's, TNL, Canada. 28 Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre, Memorial University, St John's, TNL, Canada. 29 Division de l'immunologie clinique et des allergies, Département de médecine, Western University, London, ON, Canada. 30 Division de l'immunologie clinique et des allergies, Département de médecine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. 31 Département de médecine, University of Toronto, Oakville, ON, Canada. 32 Département d'immunologie, McGill University Health Centre, Montréal, QC, Canada. 33 Département de médecine, Western University, London, ON, Canada. 34 College of Medicine, University of Saskatchewan, Regina, SK, Canada. 35 Départements de médecine, de pédiatrie et d'oncologie, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, AB, Canada. 36 Départements de médecine et d'oncologie médicale, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada. 37 L'angio-oedème héréditaire du Québec, Québec, QC, Canada. 38 Département de médecine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada. 39 Département de médecine interne, Queen's University, Kingston, ON, Canada.

Reçu: 20 août 2019 Accepté: 10 octobre 2019

Références

1. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):692–7.
2. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):S51–131.
3. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. 2010. <http://www.ingen-taconect.com/content/ocean/aap/2010/00000031/00000006/art00014>. Consulté le 20 mars 2019.
4. Cicardi M, Agostoni A. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1666–7.
5. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
6. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, Osborne J, Brown A, Virgo PF. A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol*. 2002;55(2):145–7.
7. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(3):513–6.

8. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):195–209.
9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.
10. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147–57.
11. Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):884–5.
12. de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1414–1423.e9.
13. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):129–34.
14. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy*. 2015;70(8):1004–12.
15. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442–50.
16. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):145–56.
17. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Org J*. 2012;5(12):182.
18. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Org J*. 2018;11:5.
19. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):50.
20. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726–35.
21. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049–51.
23. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*; 2011. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Consulté le 20 mars 2019.

24. Zuraw BL. The value of rocket immunoelectrophoresis for C4 activation in the evaluation of patients with angioedema or C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(6):1115–20.
25. Cohen AJ, Laskin C, Tarlo S. C1 esterase inhibitor in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(3):412–3.
26. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35(2):184–7.
27. Roach B. Influence of age and sex on serum complement components in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1981;135(10):918.
28. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1147–54.
29. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–41.
30. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Champion M, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):523–31.
31. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801–8.
32. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998;38(6):540–9.
33. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Champion M, Horn PT, et al. EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):523–9.
34. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):529–537.e2.
35. Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: a clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):416–22.
36. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630–4.
37. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):821–827.e14.
38. Zuraw BL, Baker J, Cartwright WE, Patel P, Tanner D, Redhead J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513–22.

39. Belb ezier A, Hardy G, Marlu R, Defendi F, Perard CD, Boccon-Gibod I, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: three additional French families. *Allergy*. 2018;73(11):2237–9.
40. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–4.
41. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema: type III hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(3):332–7.
42. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, Barca MP, Manconi PE, Santacroce R, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. *Clin Immunol*. 2015;157(2):239–48.
43. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor induced angioedema—an overlooked adverse drug reaction? *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):327–33.
44. Shi V, Senni M, Streefkerk H, Modgill V, Zhou W, Kaplan A. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *Int J Cardiol*. 2018;264:118–23.
45. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209.e8–1216.e8.
46. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy*. 2018;73(11):2244–7.
47. Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. Kinin generation in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. *Adv Exp Med Biol*. 1983;156:183–91.
48. Horn PT, Li HH, Pullman WE. Hypersensitivity reactions following ecallantide treatment for acute attacks of HAE. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):AB163.
49. Kalbitor PI March 2015.pdf. https://www.shire.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Consult e le 23 mars 2019.
50. Longhurst H. Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(3):310–23.
51. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Ayg oren-P urs un E, Hentig NV, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion*. 2010;50(2):354–60.
52. van Doorn MBA, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):876–83.
53. Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, Cicardi M. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy*. 2012;67(1):123–30.
54. Longhurst HJ. Emergency treatment of acute attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: what is the evidence? *Int J Clin Pract*. 2005;59(5):594–9.

55. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy*. 2007;98:6.
56. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion*. 2005;45(11):1774–84.
57. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):211–5.
58. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion*. 2009;49(9):1987–95.
59. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema: hOME THERAPY WITH C1-INHIBITOR. *Transfusion*. 2012;52(1):100–7.
60. Maurer M, Parish LC. The dermatology view of hereditary angioedema: practical diagnostic and management considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):133–41.
61. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, et al. Per-Attack Reporting of Prodromal Symptoms Concurrent with C1-Inhibitor Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *Adv Therapy*. 2012;29(10):913–22.
62. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(1):49–53.
63. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack C. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):904–8.
64. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014;21(4):469–84.
65. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484.e1–4.
66. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):308–20.
67. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):44–9.
68. González-Quevedo T, Larco J, Marcos C, Guilarte M, Baeza M, Cimbollek S, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):161–7.

69. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):131.e1–7.
70. Bouillet L, Gompel A. Hereditary Angioedema in Women. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2013;33(4):505–11.
71. Caliskaner Z, Ozturk S, Gulec M, Dede M, Erel F, Karaayvaz M. A successful pregnancy and uncomplicated labor with C1INH concentrate prophylaxis in a patient with hereditary angioedema. *Allergol Immunopathol.* 2007;35(3):117–9.
72. Chinniah N, Katelaris CH. Hereditary angioedema and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):2–5.
73. Farkas H, Csuka D, Tóth F, Kószegi L, Varga L. Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):366–7.
74. Gorman PJ. Hereditary angioedema and pregnancy. *Can Fam Physician.* 2008;54(3):365–6.
75. Kaminsky LW, Kelbel T, Ansary F, Craig T. Multiple doses of icatibant used during pregnancy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8(3):178–81.
76. Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I, Králíčková P, Freiburger T, Janků P, et al. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant and recombinant C1 inhibitor during pregnancy. *J Clin Immunol.* 2018;38(7):810–5.
77. Farkas et al. 2017—International consensus on the diagnosis and manag.pdf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5248622/pdf/ALL-72-300.pdf>. Consulté le 23 mars 2019.
78. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267–74.
79. D’Agostino J. Common abdominal emergencies in children. *Emerg Med Clin North Am.* 2002;20(1):139–53.
80. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007;120(3):e713–22.
81. Kim JS. Acute abdominal pain in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16(4):219.
82. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, Schaffer G, Marshall BM, Di Lorenzo C. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr.* 2009;154(3):322–6.
83. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(1):54–60.
84. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909–911.e5.
85. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of

- hereditary angioedema attacks due to c1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162(5):1017–1022.e2.
86. Berinert-Product-Monograph.pdf. <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Beriner t/EN/Beriner t-Produ ct-Monog raph.pdf>. Consulté le 23 mars 2019.
87. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66(12):1604–11.
88. Matkowski C. Cinryze Product Monograph August 2015 :26.
89. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2017;72(2):300–13.
90. Lumry W, Soteres D, Gower R, Jacobson KW, Li HH, Chen H, et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):674–80.
91. European Medicines Agency. Firazyr® European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr>. Consulté le 10 avril 2019.
92. Firazyr PI Dec 2015.pdf. http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf. Consulté le 23 mars 2019.
93. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20160575.
94. Ruconest PI March 2018.pdf. <https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/RUCONEST-Updated-Patient-PI-4.10.18.pdf>. Consulté le 23 mars 2019.
95. MacGinnitie AJ, Davis-Lorton M, Stolz LE, Tachdjian R. Use of ecallantide in pediatric hereditary angioedema. *Pediatrics*. 2013;132(2):e490–7.
96. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546–50.
97. Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213–7.
98. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
99. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):15.
100. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1497–503.
101. Aygören-Pürsün E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy*. 2013;68(8):1034–9.
102. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and

- without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol.* 2011;112(1):58–64.
103. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404–8.
104. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586–93.
105. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro J, López-Serrano M, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:6.
106. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(2):198–203.
107. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(3):139–42.
108. Degroote DF, Smith GL, Huttula GS. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(1):52–4.
109. Phillips KM, Click M, Cohen SG. Hereditary angioedema: report of case. *Spec Care Dentist.* 1989;9(1):23–6.
110. Takhzyro Product Monograph Sept 2018. <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/takhzyro-pmen.pdf>. Consulté le 23 mars 2019.
111. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):351–61.
112. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):379–94.
113. Lovsin Z, Guzej M, Kramar I, Vok B. C-1 esterase inhibitor prophylaxis for delivery in hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19(5):537–8.
114. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–40.
115. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(10):902–9.
116. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmacoeconomic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230–9.
117. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153–61.
118. Cicardi M, Bergamaschini L, Hack E. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(4):6.

119. Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):256–62.
120. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444–8.
121. Hosea SW. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med.* 1980;93(6):809.
122. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(3):181–7.
123. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):194–6.
124. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema—a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419–26.
125. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452–4.
126. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49(8):636–40.
127. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):216–21.
128. Shahidi N. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23(9):1355–90.
129. Cyclomen® (danazol) Product Monograph May 2017. 2017 May 18;26.
130. Danocrine® (danazol) Prescribing Information December 2011. 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017557s033_s039s040s041s042lbl.pdf. Consulté le 29 mars 2019.
131. Abinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet.* 1999;353(9171):2242.
132. Aygören-Pürsün E, Soteres D, Moldovan D, Christensen J, Van Leerberghe A, Hao J, et al. preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze®: interim efficacy and safety phase 3 findings. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(2):114–9.
133. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153–61.
134. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):941–7.
135. Fitness C on SM and. Adolescents and anabolic steroids: a subject review. *Pediatrics.* 1997;99(6):904–8.
136. Wu FCW. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem.* 1997;43(7):1289–92.
137. Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin.* 2013;33(4):457–70.
138. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629–37.

139. Blasco AJ, Lázaro P, Caballero T, Guilarte M. Social costs of icatibant self-administration vs. health professional-administration in the treatment of hereditary angioedema in Spain. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):2.
140. Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spanò R, et al. Home therapy with plasma-derived C1 inhibitor: a strategy to improve clinical outcomes and costs in hereditary angioedema. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(4):259–66.
141. Craig TJ. Recent advances in hereditary angioedema self-administration treatment: summary of an international hereditary angioedema expert meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(s1):26–7.
142. Riedl M. Hereditary angioedema therapies in the United States: movement toward an international treatment consensus. *Clin Ther.* 2012;34(3):623–30.
143. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon M-C, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(2):118–33.
144. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL. Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy. *IAA.* 2012;157(4):417–24.
145. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol.* 2009;19(2):147–51.
146. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e53773.
147. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol In Pract.* 2018;6(5):1733.e3–1741.e3.
148. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US hereditary angioedema association medical advisory board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol In Pract.* 2013;1(5):458–67.
149. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia.* 2001;7(2):198–206.
150. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2012;32(6):1180–92.
151. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, the Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2006;26(3):265–73.
152. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108–21.

153. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous CINRYZE Administration—NCT01095497—ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095497>. Consulté le 24 mars 2019.
154. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *IAA*. 2013;161(Suppl. 1):3–9.
155. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):22.
156. Huang S-W. Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25(2):6.
157. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression; 2010. <http://www.ingen-tacon-nect.com/content/ocean/aap/2010/00000031/00000005/art00013>. Consulté le 24 mars 2019.
158. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden; 2014. <http://www.ingentaconnect.com/content/ocean/aap/2014/00000035/00000002/art00019>. Consulté le 24 mars 2019.
159. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):99.
160. Bygum A, Aygören-Pürsün E, Caballero T, Beusterien K, Gholizadeh S, Musingarimi P, et al. The hereditary angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology. *BMC Dermatol*. 2012;12(1):4.
161. Caballero T, Aygoeren-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.
162. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016;6(10):1699–707.
163. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):290–4.
164. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks; 2014. <http://www.ingen-tacon-nect.com/content/ocean/aap/2014/00000035/00000005/art00006>. Consulté le 17 mai 2019.
165. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, López-Serrano C, Cabañas R, Contreras J, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):82.

166. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Caminoa M, Gómez-Traseira C, Gayá F, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol In Pract.* 2016;4(3):464–73.
167. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):51.
168. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy.* 2012;67(10):1289–98.
169. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)—assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71(8):1203–9.
170. EURORDIS-NORD-CORD Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries. http://download2.eurordis.org/documents/pdf/EURORDIS_NORD_CORD_Joint_Dec_Registries_FINAL.pdf. Consulté le 24 mars 2019.
171. Global Registry to Gather Data on Natural History of Patients With Hereditary Angioedema Type I and II—Full Text View—ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828279>. Consulté le 26 juin 2019.

Note de l'éditeur

Springer Nature demeure neutre en ce qui concerne les revendications de juridiction des cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Tableaux

Tableau 1 Anomalies de laboratoires selon le type d'angioedème héréditaire [9-11]

Fonction	C4	C1-INH antigène	C1-INH fonctionnel
AOH-1	↓	↓	↓
AOH-2	↓	normal ou ↑	↓
Variantes AOH nC1-INH <ul style="list-style-type: none"> - facteur XII de la coagulation - angiopoïétine-1 - plasminogène - inconnu 	normal	normal	normal

Tableau 2 Résumé des recommandations

Recommandation	Qualité des données probantes et force de recommandation
<i>Diagnostic de l'AOH</i>	
1. Le diagnostic de l'AOH-1/2 devrait être établi en mesurant les taux de C4, de C1-INH antigénénique et, au besoin, de C1-INH fonctionnel.	Élevée, Forte
2. Tous les individus avec antécédent familial positif devraient être considérés à risque d'être atteint d'AOH et devraient subir un test de dépistage dès que possible.	Consensus, Forte
<i>Traitement des crises aiguës d'AOH-1 et d'AOH-2</i>	
3. Le traitement des crises aiguës d'angioedème, afin de réduire leur durée et leur sévérité, devrait faire appel à des thérapies efficaces.	Élevée, Forte
4. Le C1-INHdp par voie intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës.	Élevée, Forte
5. L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës.	Élevée, Forte
6. L'ecallantide est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës.	Élevée, Forte
7. Le C1-INHrh par voie intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës.	Élevée, Forte
8. Les androgènes atténués ne devraient pas être employés dans le traitement de crises aiguës.	Faible, Forte
9. L'acide tranexamique ne devrait pas être employé dans le traitement des crises aiguës.	Faible, Forte
10. À défaut d'autre thérapie disponible, le plasma congelé peut être employé pour le traitement de crises aiguës.	Faible, Forte

11. Les crises devraient être traitées de manière précoce afin de réduire la morbidité et la mortalité.	Modérée, Forte/Consensus, Forte
12. Toute crise impliquant les voies aériennes supérieures constitue une urgence médicale et doit être traitée immédiatement.	Faible, Forte
Traitement des crises aiguës et prophylaxie à court terme de l'AOH chez les patientes enceintes	
13. Le C1-INHdp constitue le traitement de choix pour le traitement des patientes enceintes atteintes d'AOH-1/2.	Consensus, Forte
Traitement des crises aiguës d'AOH chez les patients pédiatriques	
14. Tous les patients pédiatriques ayant un diagnostic d'AOH devraient avoir accès à un traitement des crises aiguës, y compris ceux qui sont asymptomatiques.	Consensus, Forte
15. Le C1-INHdp par voie intraveineuse est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.	Modérée, Forte
16. L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.	Consensus, Forte
17. Le C1-INHrh intraveineux est une thérapie efficace pour le traitement de crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients pédiatriques.	Consensus, Forte
18. L'ecallantide est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës d'AOH-1/2 chez les patients adolescents.	Consensus, Forte
Diagnostic de l'AOH avec inhibiteur de C1 normal	
19. Si on envisage un diagnostic d'AOH nC1-INH, le patient devrait être orienté vers un médecin possédant une expertise sur cette condition. Des tests afin de rechercher des variants génétiques associés à cette condition devraient être effectués.	Faible, Forte

<i>Traitement des crises aiguës d'AOH avec inhibiteur de C1 normal</i>	
20. Le C1-INHdp est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës chez les patients atteints d'AOH nC1-INH.	Modérée, Forte
21. L'icatibant est une thérapie efficace pour le traitement des crises aiguës chez les patients atteints d'AOH nC1-INH.	Consensus, Forte
<i>Prophylaxie à court terme</i>	
22. La prophylaxie à court terme devrait être prise en considération en amont des déclencheurs connus particuliers aux patients et pour toute intervention médicale, chirurgicale ou dentaire.	Faible, Forte
23. Un traitement spécifique aux crises aiguës d'AOH devrait être disponible pendant et après toute intervention.	Faible, Forte
24. Le C1-INHdp par voie intraveineuse devrait être employé comme prophylaxie à court terme chez les patients atteints d'AOH.	Consensus, Forte
<i>Prophylaxie à long terme pour l'AOH-1 et l'AOH-2</i>	
25. La prophylaxie à long terme peut être appropriée pour certains patients afin de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des crises.	Élevée, Forte
26. Le C1-INHdp est une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme des patients atteints d'AOH-1/2.	Élevée, Forte
27. Le lanadelumab est une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'AOH-1/2.	Élevée, Forte
28. Le C1-INHdp par voie sous-cutanée ou le lanadelumab devraient être employés comme traitement de première intention pour la prophylaxie à long terme.	Consensus, Forte
29. Les androgènes atténués et les antifibrinolytiques ne devraient pas être employés comme traitement de première intention pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'AOH-1/2.	Consensus, Forte

30. Les androgènes atténués sont une thérapie efficace pour la prophylaxie à long terme chez certains patients.	Modérée, Forte
31. Tous les patients devraient disposer d'un plan d'action comprenant l'accès immédiat à un traitement efficace des crises, même lorsque sous prophylaxie.	Consensus, Forte
<i>Prophylaxie à long terme chez les patientes enceintes atteintes d'AOH</i>	
32. Lorsque la prophylaxie à long terme est indiquée au cours de la grossesse, le C1-INHdp constitue le traitement de choix.	Consensus, Forte
33. Les androgènes atténués ne devraient pas être employés au cours de la grossesse ou de la période d'allaitement.	Consensus, Forte
<i>Prophylaxie à long terme chez les patients pédiatriques atteints d'AOH</i>	
34. Lorsque la prophylaxie à long terme est indiquée pour les patients pédiatriques, le C1-INHdp constitue le traitement de choix.	Consensus, Forte
35. Les androgènes ne devraient pas être employés pour la prophylaxie à long terme chez les patients pédiatriques.	Modérée, Forte
<i>Autoadministration</i>	
36. Tous les patients atteints d'AOH qui s'avèrent des candidats appropriés devraient être formés pour l'autoadministration de thérapies spécifiques à l'AOH. Si les patients ne peuvent pas s'autoadministrer la thérapie, des mesures devraient être prises pour leur assurer un accès en temps opportun à toutes les thérapies appropriées.	Faible, Forte
<i>Approches de la thérapie individualisée</i>	
37. La décision d'entreprendre ou d'interrompre une prophylaxie à long terme dépend de multiples facteurs et devrait être prise par le patient et un spécialiste de l'AOH.	Consensus, Forte
<i>Qualité de vie</i>	

38. Les fournisseurs de soins de santé devraient évaluer de manière routinière la qualité de vie des patients atteints d'AOH à l'aide d'instruments validés afin d'optimiser la gestion de l'AOH.	Consensus, Forte
Soins de santé intégrés	
39. Les soins intégrés pour tous les patients atteints d'AOH devraient être prodigués afin d'optimiser le traitement et l'évolution de leur état de santé.	Consensus, Forte
40. Tous les patients atteints d'AOH devraient être au courant des associations de patients atteints d'AOH.	Consensus, Forte
Registres	
41. Les médecins devraient collaborer à un registre de l'AOH et proposer à leurs patients de s'y inscrire.	Consensus, Forte

Tableau 3 Thérapies pour l'AOH appuyées par une qualité des données probantes élevée

Traitement particulier de l'AOH	Nom du produit et fabricant	Mécanisme d'action	Indications approuvées	Dose et voie d'administration	Homologations et indications quant à l'âge
C1-INHdp	Berinert® ^a (CSL)	Remplace le C1-INH	Traitement des crises aiguës	20 U/kg intraveineux	Australie, Canada, UE, USA (adulte et pédiatrique)
			Préprocédural	Adultes : 1000 U Pédiatrique : 15 à 30 U/kg de poids corporel	UE (adulte et pédiatrique)
	Cinryze® (Shire – fait partie maintenant)	Remplace le C1-INH	Traitement des crises aiguës	≥ 12 ans : 1000 U intraveineux 2-11 ans : 1000 U (>25	Australie (≥12 ans) UE (≥2 ans)

	nt de Takeda)			kg de poids corporel) 500 U (<25 kg de poids corporel)	
			Préprocédural	≥12 ans : 1000 U intraveineux 2-11 ans : 1000 U (>25 kg de poids corporel) 500 U (<25 kg de poids corporel)	Australie (≥12 ans) UE (≥2 ans)
			Prophylaxie à long terme	1000 U intraveineux q 3-4 jours (6-11 ans 500 U q 3-4 jours) ^b	Australie, Canada (≥12 ans) UE, USA (≥6 ans)
	Haegarda® (CSL)	Remplace le C1-INH	Prophylaxie à long terme	60 U/kg de poids corporel 2 fois par semaine (tous les 3-4 jours)	Australie ^c , Canada, UE ^d , USA (≥12 ans)
C1-INHhr	Ruconest® (Ruconest)	Remplace le C1-INH	Traitement des crises aiguës	50 U/kg intraveineux (<84 kg); 4200 U/kg intraveineux (≥84 kg)	UE (adultes), USA (adultes et adolescents)
Ecallantide	Kalbitor® (Shire – fait partie maintenant de Takeda)	Inhibe la kallibréine plasmatique de manière sélective et réversible	Traitement des crises aiguës	Injections sous-cutanées de 30 mg (3 x 10 mg/1 ml)	USA (≥12 ans)
Icatibant	Firazyr® (Shire – fait partie	Antagoniste synthétique sélectif et	Traitement des crises aiguës	Injection sous-cutanée de 30 mg; dose	USA (≥18 ans), Australie,

	maintenant de Takeda)	spécifique du récepteur B2 de la bradykinine.		ajustée pour les adolescents <65 kg et les enfants ≥ 2 ans	Canada, UE (≥2 ans)
Lanadelumab	Takhzyro® (Shire – fait partie maintenant de Takeda)	Anticorps monoclonal complètement humanisé liant la kallibréine plasmatique et inhibant son activité protéolytique	Prophylaxie à long terme	Injection sous-cutanée de 300 mg aux 2 semaines Un intervalle entre les doses de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé si le patient est sous contrôle (p. ex. sans crise) pendant plus de 6 mois	Australie, Canada, UE, USA (≥12 ans)

Pour de plus amples informations au sujet des indications particulières et des listes des effets indésirables, prière de se référer aux monographies d'actualité propres aux pays.

a Berinert 1500 U en UE.

b Ajustement de la dose jusqu'à 2500 U q3-4 jours à partir de l'âge de 12 ans, et jusqu'à 1000 U q3-4 jours entre 6 et 11 ans, selon la réaction du patient.

c Berinert SC en Australie.

d Berinert 2000/3000 U en UE

e 12 kg à 25 kg : 10 mg (1.0 ml); 26 kg à 40 kg : 15 mg (1,5 ml); 41 kg à 50 kg : 20 mg (2.0 ml); 51 kg à 65 kg : 25 mg (2,5 ml); >65 kg : 30 mg (3.0 ml).

Tableau 4 Exigences des soins de santé intégrés dans la gestion des patients atteints de l'angioedème héréditaire [9]

Les meilleurs résultats des traitements cliniques comprennent

- a. Une équipe de soins intégrés comprenant un coordonnateur en soins infirmiers, un clinicien, un travailleur social, un gestionnaire de données, un expert en gestion de la douleur, un conseiller en génétique et un soutien administratif.
- b. L'accès à des examens diagnostiques spécialisés.
- c. L'accès à des traitements à domicile.
- d. Un système d'information sur les patients en réseau pour faciliter les rappels de produits – colliger des données sur les critères d'évaluation thérapeutiques et sur la sécurité et faciliter la participation à des essais cliniques.
- e. Accès aux avancées cliniques à mesure qu'ils deviennent disponibles.
- f. Accès à du soutien 24 heures par jour.
- g. Accès à des normes de soins à jour, y compris des cartes-portefeuilles.
- h. Suivi et vérification périodique de la qualité des résultats, y compris les effets bénéfiques et indésirables par l'entremise d'une gestion des données sécuritaire, intégrée et en réseau.

L'éducation des parents et du personnel à l'égard de

- a. Soins par soi-même/par la famille responsable (modèle des soins à domicile) à l'aide de soutien et de formation à l'infusion par soi-même ou à domicile.
- b. Développements pour ce qui est de la cause, du diagnostic, du traitement, du résultat et du pronostic de l'AOH.
- c. Changements dans la gestion administrative de la clinique.

Un environnement propice à la recherche comprenant

- a. L'accès à des essais cliniques de nouveaux traitements et un soutien pour ceux-ci.
- b. L'accès à la recherche translationnelle pour le diagnostic et le pronostic et un soutien pour celle-ci.
- c. L'accès à la recherche psychosociale telle que des études sur la qualité de vie et un soutien pour celle-ci.

Tableau 5 Qualité des données probantes

Qualité des données probantes	Définition
Élevée	Nous avons vraiment confiance que l'effet avéré se rapproche de celui qui a été estimé.
Modérée	Nous avons modérément confiance en l'estimation de l'effet. L'effet avéré se rapproche probablement de l'effet estimé, mais il est possible qu'il soit substantiellement différent.
Faible	Notre confiance envers l'effet est limitée. L'effet avéré peut être substantiellement différent de son estimation.
Très faible	Nous avons très peu confiance en l'effet estimé. L'effet avéré est probablement substantiellement différent de son estimation.

Si aucune donnée probante publiée n'a été repérée dans un domaine, mais que les auteurs des directives ont déterminé qu'il était important de formuler une recommandation, celle-ci était désignée comme un consensus.

Tableau 6 Force de recommandation

Les recommandations peuvent être soit FORTES ou FAIBLES

La force de recommandation est déterminée par

1. La qualité des données probantes

Plus les données probantes sont de qualité, plus il est probable qu'une forte recommandation soit justifiée.

2. Équilibre entre les effets désirables et indésirables

Plus la différence entre les effets désirables et indésirables est grande, plus grande est la probabilité qu'une forte recommandation soit justifiée.

3. Valeurs et préférences

Plus les valeurs et préférences varient, ou plus l'incertitude des valeurs et préférences est grande, plus grande est la probabilité qu'une faible recommandation soit justifiée.

4. Coûts (allocation des ressources)

Plus les coûts d'une intervention sont élevés – c'est-à-dire, plus les ressources consommées sont importantes –, moins il est probable qu'une forte recommandation soit justifiée.