

DIRECTIVES CANADIENNES RELATIVES À L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

Stephen Betschel (1), Jacquie Badiou (2), Karen Binkley (1), Jacques Hébert (3), Amin Kanani (4), Paul Keith (5), Gina Lacuesta (6), Bill Yang (7), Emel Aygören-Pürsün (8), Jonathan Bernstein (9), Konrad Bork (10), Teresa Caballero (11), Marco Cicardi(12), Timothy Craig (13), Henriette Farkas(14), Hilary Longhurst (15), Bruce Zuraw (16), Henrik Boysen (17), Rozita Borici-Mazi (18), Tom Bowen (19), Karen Dallas (20), John Dean (21), Kelly Lang-Robertson (1), Benoît Laramée (22), Eric Leith (23), Sean Mace (1), Christine McCusker (24), Bill Moote (25), Man-Chiu Poon (26), Bruce Ritchie (27), Donald Stark (4), Gordon Sussman (1), Susan Wasserman (5)

- 1) Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada
- 2) AEH Canada, NDL, Manitoba, Canada
- 3) Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Québec, Canada
- 4) Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada
- 5) Faculté de médecine, Université McMaster, Hamilton, Ontario, Canada
- 6) Faculté de médecine, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse, Canada
- 7) Faculté de médecine de l'Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- 8) Goethe-Universität Frankfurt am Main, Francfort-sur-le-Main, Allemagne
- 9) Département de médecine interne, Université de Cincinnati, Cincinnati, Ohio, É.-U.
- 10) Département de dermatologie, Centre hospitalier universitaire de l'Université Johannes Gutenberg-Mayence, Mayence, Allemagne
- 11) Hôpital de l'institut La Paz de recherche en santé, Madrid, Espagne
- 12) Département de médecine interne, Università degli Studi di Milano, Hôpital L. Sacco, Milan, Italie
- 13) Faculté de médecine et de pédiatrie, Université d'État de Pennsylvanie, Hershey, Pennsylvanie, É.-U.
- 14) 3^e département de médecine interne, Faculté de médecine, Université Semmelweis, Budapest, Hongrie
- 15) Département d'immunologie, Barts and the London NHS Trust, Angleterre, Royaume-Uni
- 16) Université de Californie, San Diego, San Diego, Californie, É.-U.
- 17) HAE International, Skanderborg, Danemark
- 18) Faculté de médecine, Université Queen's, Kingston, Ontario, Canada
- 19) Départements de médecine et de pédiatrie, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada
- 20) Région sanitaire de Saskatoon, Saskatoon, Saskatchewan, Canada
- 21) Hôpital pour enfants de Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada
- 22) Centre hospitalier de l'université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
- 23) Département de médecine, Université de Toronto, Oakville, Ontario, Canada
- 24) Département d'immunologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada

25) Faculté de médecine, Université Western, London, Ontario, Canada

26) Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, Calgary, Alberta, Canada

27) Faculté de médecine et d'oncologie médicale, Université d'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

RÉSUMÉ

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie associée à des crises aléatoires et généralement imprévisibles qui se traduisent par des gonflements douloureux au niveau des extrémités, de la muqueuse intestinale, des organes génitaux, du visage ainsi que des voies respiratoires supérieures. Ces crises sont accompagnées de troubles fonctionnels importants. En effet, elles ont une incidence sur la qualité de vie liée à la santé ainsi que sur la mortalité en cas d'œdème laryngé. Étant donné la complexité de cette pathologie, soigner les patients atteints d'AOH est une tâche difficile. Actuellement, la prise en charge des patients atteints d'AOH au Canada n'est ni optimale ni uniforme à l'échelle nationale. Elle est en retard par rapport à d'autres pays où l'on retrouve des systèmes de gestion de l'AOH mieux organisés et où des options thérapeutiques supplémentaires sont homologuées et disponibles. L'objectif de ces directives est de fournir des recommandations graduées pour la prise en charge des patients atteints d'AOH au Canada. Ces recommandations couvrent les soins à prodiguer en cas de crise, la prophylaxie à court et à long terme, l'auto-administration, la thérapie individualisée, le maintien de la qualité de vie du patient et la prise en charge globale de celui-ci. En fournissant ces directives au personnel soignant, aux décideurs politiques, aux patients et à ceux qui les représentent, nous anticipons une meilleure compréhension des recommandations actuelles relatives à la gestion de l'AOH. Cela permettra aussi une meilleure compréhension des facteurs qui doivent être pris en considération au moment de choisir les thérapies et les plans traitements destinés à chacun de patients. Ces directives ciblent en priorité les professionnels de la santé qui prennent en charge les patients atteints d'AOH. D'autres professionnels de la santé susceptibles d'utiliser ces directives sont les urgentologues, les gastro-entérologues, les dentistes et les otolaryngologistes qui traitent des patients atteints d'AOH et pour qui il est essentiel de connaître cette condition. Les administrateurs d'hôpitaux, les assureurs et les décideurs politiques pourront également bénéficier des recommandations présentes dans ces directives.

MOTS CLÉS

Angioœdème héréditaire, directives, recommandations, prophylaxie à court terme, prophylaxie à long terme, auto-administration, thérapie individualisée, qualité de vie, prise en charge globale, méthodologie GRADE

INTRODUCTION

CONTEXTE

L'angioœdème héréditaire résultant d'un déficit en C1 inhibiteur (AOH-C1INH) est une maladie autosomale dominante, dont la prévalence est estimée à environ 1 : 50 000 [1,2]. Cette maladie se caractérise par des crises aléatoires, douloureuses et souvent imprévisibles d'œdèmes se produisant généralement au niveau des extrémités, de la muqueuse intestinale, des organes génitaux, du visage et des voies respiratoires supérieures [3]. Ces crises sont accompagnées de troubles fonctionnels importants ayant une

incidence sur la qualité de vie liée à la santé ainsi que sur la mortalité en cas d'œdème laryngé [4,5]. Les gonflements présents chez les patients atteints d'AOH sont causés par un dérèglement dans la régulation de la synthèse de bradykinine [6]. La bradykinine est une hormone peptidique, composée de neuf acides aminés, membre de la famille des kinines. Celle-ci est formée à partir du kininogène de haut poids moléculaire par l'action de la kallikréine plasmatique. La bradykinine est un puissant vasodilatateur. De plus, l'action de la bradykinine sur ses récepteurs augmente la perméabilité vasculaire, stimule la contraction des muscles lisses et entraîne la génération de douleur via la stimulation de certains récepteurs de la douleur [1].

L'AOH peut être divisé en trois types différents selon l'expression et l'activité du C1 inhibiteur (C1-INH) : type 1 (AOH-1), type 2 (AOH-2) et AOH avec fonction C1-INH normale (AOH-C1INHn), rapporté précédemment comme type 3 (Tableau 1). L'AOH-1 est la forme d'angioedème la plus répandue, représentant approximativement 85 % des cas. Cette pathologie est caractérisée par une faible expression du C1-INH et, par le fait même, d'une faible activité de celui-ci. L'AOH-2 compte pour approximativement 15 % des cas et est associée à une expression normale du C1-INH. Toutefois, le C1-INH retrouvé chez ces patients n'est pas fonctionnel [7,8]. De plus, l'expression du complément C4 est réduite dans 98 % des cas qu'il s'agisse d'AOH-1 ou d'AOH-2 et dans près de 100 % des cas lors d'une crise [7].

L'AOH-C1INHn (précédemment rapporté comme AOH de type 3) est nettement plus rare que l'AOH-1 et l'AOH-2. La prévalence réelle n'est pas connue, car il n'existe pas de test fiable pour diagnostiquer cette condition. Chez environ 20 % à 25 % des patients identifiés, une mutation causale du gène codant pour le facteur XII de coagulation (*F12*) a été découverte (AOH-C1INH-FXII) alors que chez les patients restants, aucune cause génétique n'a été identifiée jusqu'à aujourd'hui (AOH-C1INHn-inconnu) [11-13]. La pathogenèse de l'AOH-C1INHn, notamment l'implication des mutations du gène *F12* et le rôle des œstrogènes, demeure inconnue. L'absence de tests de laboratoire et de tests génétiques pour diagnostiquer l'AOH-C1INHn (à l'exception des mutations du gène *F12*), a rendu l'identification de ces patients plus difficiles que celle des patients atteints d'AOH-1 ou d'AOH-2. Un groupe de consensus international a récemment publié des critères permettant de diagnostiquer l'AOH-C1INHn [13]. Parmi ces critères, on retrouve : une histoire d'angioedèmes récurrents n'étant pas accompagnés de symptômes cutanés et n'étant pas causés par l'utilisation de médicaments connus pour causer des angioedèmes ; une expression et une activité du C4 et du C1-INH normale ou presque ; une mutation du gène *F12* associée à une maladie ou une histoire familiale d'angioedème accompagnée du manque d'efficacité documenté d'un traitement chronique à base de fortes doses d'antihistaminiques non sédatif [13].

La gestion de l'AOH peut être divisée en diverses approches. L'objectif du traitement des crises aiguës, également appelé « traitement sur demande », est de minimiser leur sévérité, notamment dans le cas des œdèmes des voies respiratoires supérieures potentiellement mortels et de limiter la dégradation de la qualité de vie (QV) du patient associée à ces crises. La prophylaxie à court terme (PCT) se réfère à un traitement dont le but est de minimiser les risques de crises lorsqu'il est impossible d'éviter les déclencheurs connus ou potentiels. La prophylaxie à long terme (PLT) se réfère à un traitement continu de l'AOH dont le but est de

minimiser le nombre, la fréquence et/ou la sévérité des crises dans leur ensemble. Les détails des traitements spécifiques pour chacune de ces approches seront discutés dans les sections qui suivent. De plus, les données probantes sur lesquelles reposent les recommandations proposées ainsi que les considérations cliniques nécessaires à leur implantation seront discutées. La *United States Preventive Services Task Force* décrit les considérations cliniques comme étant des instructions qui peuvent aider les cliniciens en offrant des informations pratiques, de façon à ce qu'ils puissent adapter les recommandations de directives à leurs patients [14]. La section considérations cliniques qui suit chaque recommandation a pour objectif de situer la recommandation au sein d'un contexte clinique.

PORTÉE ET OBJECTIF

L'objectif de ces directives est de fournir des recommandations graduées pour la prise en charge des patients atteints d'AOH au Canada. Ces recommandations couvrent les soins à prodiguer en cas de crise, la prophylaxie à court et à long terme, l'auto-administration, la thérapie individualisée, le maintien de la qualité de vie du patient et la prise en charge globale de celui-ci.

À l'échelle nationale, la prise en charge des patients atteints d'AOH au Canada n'est ni optimale ni uniforme. Elle est en retard par rapport à d'autres pays où l'on trouve des systèmes de gestion de l'AOH mieux organisés et où des options thérapeutiques supplémentaires sont disponibles [15]. En fournissant ces directives au personnel soignant, aux décideurs politiques, aux patients et à ceux qui les représentent, nous anticipons une meilleure compréhension des recommandations actuelles relatives à la gestion de l'AOH. Cela permettra aussi une meilleure compréhension des facteurs qui doivent être pris en considération au moment de choisir les thérapies et les traitements destinés aux patients.

Ces directives n'ont pas pour objectif de fournir une description détaillée de la pathophysiologie de l'AOH ni de sa nomenclature, car cela peut être retrouvé ailleurs dans la littérature [13]. Le but n'est pas non plus de donner des recommandations normatives, mais plutôt de souligner les enjeux qui doivent être considérés lorsque l'on choisit des options de traitement pour les patients et ce en considérant tout particulièrement l'importance d'offrir des soins personnalisés.

PUBLIC CIBLE

Ces directives ciblent en priorité les professionnels de la santé qui prennent en charge des patients atteints d'AOH-1, d'AOH-2 et d'AOH-C1INHn. D'autres professionnels de la santé susceptibles d'utiliser ces directives sont les urgentologues, les gastro-entérologues, les dentistes et les otolaryngologistes qui traitent des patients atteints d'AOH et pour qui il est essentiel de connaître cette condition. Les administrateurs d'hôpitaux, les assureurs et les décideurs politiques pourront également bénéficier de ces directives

MÉTHODES

MEMBRES DU COMITÉ ET PARTICIPANTS À LA CONFÉRENCE DE CONSENSUS

Le Comité des directives canadiennes relatives à l'angioedème héréditaire est un comité de travail émanant du Réseau canadien d'angioedème héréditaire (RCAH; *Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN)* <http://chaen-rcah.ca/>). Parmi les membres

siégeant à ce comité, on compte des membres du CHAEN/RCAH de l'ensemble du Canada, ainsi que le président de l'Association canadienne des patients atteints d'AOH (*Hereditary Angioedema (HAE) Canada/Angioedème Héritaire (AEH) Canada*). Le comité canadien de l'angioedème héréditaire a été chargé de définir la portée et l'objectif des directives en plus de sélectionner les participants internationaux. Ces derniers ont été sélectionnés en fonction de leur contribution à la littérature sur l'AOH et son traitement, ainsi que sur leur degré d'expertise au niveau des domaines prioritaires pour les directives, c'est-à-dire : l'auto-administration, la thérapie individualisée, la QVLS et la prise en charge globale du patient. Les experts sélectionnés ont présenté à tous les participants de la conférence un résumé des données probantes se rapportant à leur domaine d'expertise.

Parmi les participants de la conférence se trouvaient : le comité des directives du RCAH/CHAEN, des experts internationaux, tous les membres actuellement inscrits au RCAH qui ont pu se présenter à la réunion, le président d'HAE/AOH Canada et ses délégués, le président de l'HAEi (Association internationale des patients atteints de l'AOH), Héma-Québec et des représentants de l'industrie. Des invitations ont été transmises aux bureaux des programmes provinciaux et territoriaux de produits sanguins [*Provincial/Territorial Blood Coordinating offices*].

Des représentants des compagnies pharmaceutiques impliquées dans le développement de traitement pour l'AOH ont également été invités afin qu'ils puissent, le cas échéant, fournir des informations sur leurs produits. Seuls le personnel médical et les directeurs généraux ont été invités, mais ceux-ci n'étaient pas présents lors des prises de décision. Les représentants commerciaux n'ont pas été invités.

FINANCEMENT ET SOUTIEN

La conférence pour les directives du CHAEN/RCAH a été financée par le biais du CHAEN/RCAH. Cette association a reçu des subventions égales de la part de trois sociétés qui fabriquent des produits pour le traitement de l'angioedème héréditaire (CSL Behring, Shire et ViroPharma — ViroPharma a été achetée par Shire dans l'intervalle entre la réunion au sujet des directives et la publication de ces dernières). Des demandes de fonds faites aux gouvernements provinciaux et fédéraux ainsi qu'à des banques de sang ont été refusées. Les fonds ont été utilisés pour défrayer la location de locaux pour la conférence, l'enregistrement sur bande sonore, la médiation d'un facilitateur externe, le transport pour se rendre à la réunion, le logement ainsi que pour la nourriture de tous les participants. Toutefois, les représentants d'organismes gouvernementaux et les représentants des patients étaient pris en charge par leurs propres organismes. Aucun des participants du secteur industriel n'était soutenu par le CHAEN/RCAH. Aucun des participants présents à la réunion n'a été rémunéré pour son temps sauf le méthodologue chargé de la réunion pour les directives et le facilitateur du *Centre of Effective Practice*.

Un méthodologue et un facilitateur du *Centre of Effective Practice* ainsi qu'HAE/AOH Canada ont contribué au processus d'élaboration des directives.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les détails relatifs à de possibles conflits d'intérêts ont été obtenus grâce au formulaire normalisé de déclaration de conflits d'intérêts potentiels de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (Annexe 1). Le formulaire de déclaration de conflits

d'intérêts a été distribué aux participants avant qu'ils ne révisent le manuscrit. Tous les auteurs participants avaient l'obligation de le compléter.

RECHERCHE DE DONNÉES SCIENTIFIQUES

Une recherche systématique d'Ovid MEDLINE a été menée par un bibliothécaire du *Centre for Effective Practice* (KLR) le 10 octobre 2013 afin de répertorier les études cliniques abordant la prophylaxie à long terme et à court terme et les traitements de crises aiguës chez les patients de tout âge qui ont été diagnostiqués comme étant atteints d'AOH-1, d'AOH-2 et d'AOH-C1INHn. Parmi les résultats d'intérêt se trouvait la littérature à propos de la fréquence ou de la sévérité des crises et des mesures de la QV telles que rapportées ou mesurées par le patient ou par le chercheur. Les études étaient limitées à des publications en langue anglaise et la seule limite existante quant à la date de publication des études était celle imposée par la banque de données (1946 — 1^{ère} semaine d'octobre 2013). Après élimination des duplicatas, il restait 416 résultats. Les résumés de ces derniers ont été étudiés afin de déterminer s'ils répondaient aux critères d'inclusion. Si, après lecture du résumé, on n'avait toujours pas été déterminé si l'article répondait ou non à ces critères, alors la version intégrale du document était étudiée. 132 résultats ont été recueillis et étudiés dans leur version intégrale. Parmi ceux-ci se trouvaient 11 études cliniques contrôlées randomisées et 34 études comparatives de qualité moindre qui ont été conduites sans randomisation ni contrôle à l'aveugle. Ces 45 études ont été incluses dans l'analyse. Aucune étude relative à l'AOH-C1INHn répondant aux critères d'inclusion n'a été trouvée. La stratégie complète de recherche est présentée à l'annexe 2.

RÉSUMER ET ÉVALUER LES DONNÉES

Les informations clés, provenant des études répondant aux critères d'inclusion, comme la conception de l'étude, le nombre de patients, les résultats obtenus, les effets secondaires et les sources de financement ont, pour chaque traitement, été dégagées et placées dans des tableaux de données. Les tableaux de données ont été distribués aux membres du comité et étaient disponibles pour consultation lors de la réunion.

Les critères pour déterminer la qualité des données probantes et la force de la recommandation ont été adaptés de la méthodologie GRADE [16-18]. Le processus reposait principalement sur une série d'articles décrivant la méthodologie GRADE du *Journal of Clinical Epidemiology* [Revue d'épidémiologie clinique] publiés entre 2011 et 2013. L'approche GRADE est considérée comme « centrée sur les résultats » et recommande traditionnellement une seule cote pour chaque résultat tiré de l'ensemble des données probantes. La méthode appliquée ici consistait à évaluer la qualité de chacune des études individuellement, puis de les comparer à l'ensemble des études. Cela avait pour objectif d'attribuer une cote à la qualité des données probantes qui prenne en compte le recueil d'études dans sa totalité.

Chaque étude clinique randomisée et contrôlée identifiée a été évaluée par deux réviseurs (KL-R, VP) pour la qualité en utilisant l'outil des risques de biais Cochrane [19]. Tous les désaccords ont été résolus par un troisième réviseur (SB). Les études randomisées étaient en premier lieu cotées comme étant des données probantes de haute qualité, cote qui a ensuite été dépréciée lorsque des preuves de biais mis en évidence par l'outil Cochrane ont été trouvées et lorsque des preuves d'incohérences ont été observées

(Annexe 3 : Tableau 1). Les études qui n'étaient ni randomisées, ni à l'aveugle ont été considérées comme des données probantes de qualité faible.

De nombreux facteurs ont été pris en considération au moment de décider de la force de la recommandation. Parmi ceux-ci se trouvaient la qualité des données probantes, l'équilibre entre les effets désirables et indésirables, les valeurs et les préférences ainsi que les coûts (Annexe 3 : Tableau 2).

L'Annexe 3 décrit en plus de détails comment la qualité a été évaluée ainsi que les critères qui ont été utilisés pour déterminer la force de la recommandation. Les cotes de qualité ont été présentées durant la réunion lors de la discussion sur la rédaction des recommandations.

ÉLABORATION ET APPROBATION DES RECOMMANDATIONS

Le président (SB) a formulé une ébauche des recommandations d'après la littérature et les a présentées aux membres du comité qui ont approuvé le projet. Il a demandé aux membres invités du comité de réviser les données probantes relatives à leur expertise, puis de présenter l'ensemble de ces données afin qu'elles soient prises en considération lors de la réunion sur la rédaction des directives. Après la présentation d'un résumé des données probantes, les participants à la conférence de consensus ont eu l'occasion de discuter de la littérature. À la suite de cette discussion, une ébauche des recommandations a été présentée et le groupe a discuté de la formulation des recommandations. Les recommandations ont été adoptées suite à un vote électronique anonyme lors duquel les membres pouvaient voter pour ou contre chaque recommandation ou bien s'abstenir. Si un consensus de 80 % n'était pas atteint, la discussion de groupe était reprise et la recommandation était reformulée avant d'être à nouveau soumise au vote. Ce processus pouvait avoir lieu trois fois au maximum. Si, après trois essais, un consensus de 80 % n'était toujours pas atteint, il était considéré que le comité se trouvait dans l'incapacité de parvenir à un consensus.

Une fois la formulation de la recommandation approuvée par le groupe, la cote relative à la qualité des données probantes a été présentée par le méthodologue facilitateur en rédaction de directives (haute, modérée, faible, très faible ou consensus). La cote de qualité des données probantes était alors discutée puis révisée si nécessaire avant d'être votée en suivant le procédé décrit plus haut.

La force de la recommandation suggérée (forte ou faible) était présentée au groupe par le méthodologue facilitateur d'après la qualité des données probantes, l'équilibre entre les effets désirables et indésirables ainsi que les valeurs et les préférences. Les membres du groupe discutaient alors de ces facteurs avant que la force de la recommandation proposée ne soit votée. Tous les votes ont été enregistrés et présentés en temps réel avec les recommandations. Le tableau 2 résume les recommandations, la qualité des données probantes supportant ces recommandations ainsi que la force de chaque recommandation.

Pour chacun des sujets, les discussions de groupe ont été enregistrées sur une bande sonore et utilisées pour documenter les considérations cliniques se rapportant à chacune des recommandations.

Pour atténuer tous biais réels ou perçus qui auraient pu influencer les résultats, les représentants de l'industrie présents lors de la réunion ont été priés de quitter la salle après chaque présentation scientifique. De plus, ceux-ci n'ont assisté à aucune des discussions, que celles-ci soient au sujet des données, de la formulation des recommandations, de la qualité des données probantes ou de la force des recommandations. Les représentants de l'industrie ont été exclus du processus de vote.

Avant de se rencontrer en personne, les membres du comité ont jugé qu'une discussion ouverte entre les participants de la conférence sur la façon d'approcher la thérapie individualisée serait bénéfique. Pour faciliter cette discussion, de petites tables rondes ont été organisées avant que la recommandation ne soit étudiée puis votée. Ces discussions ouvertes ont aussi été l'occasion de discuter des considérations cliniques.

RECOMMANDATIONS DE DIRECTIVES

TRAITEMENT DES CRISES AIGUËS D'AOH DE TYPE 1 ET 2

CONTEXTE

Les crises aiguës d'AOH peuvent être spontanées ou déclenchées par des stimuli extérieurs. L'intensité de celles-ci varient de bénignes à potentiellement mortelles. La décision de soigner une crise dépend de nombreuses variables et la sévérité d'une crise ne peut pas toujours être prédite par les premiers symptômes. L'objectif visé par le traitement des crises aiguës est de réduire leur durée et leur sévérité, de minimiser l'impact que la crise a sur la capacité fonctionnelle du patient et de réduire la morbidité et la mortalité potentielle.

Malgré la disponibilité croissante des traitements bénéfiques, certains de ceux-ci, lors d'études cliniques, ont été démontrés inefficaces mais continuent, pour des raisons historiques et par manque de connaissance, d'être utilisés en cas de crises aiguës.

Neuf études randomisées démontrant une amélioration dans la durée et la sévérité des crises aiguës d'AOH de type 1 et 2 ont été identifiées lors de la recherche dans la littérature [20-29]. Les traitements étudiés étaient le C1-INH dérivé du plasma (C1-INHdp), le C1-INH recombinant humain (C1-INHrh), l'icatibant et l'ecallantide. Le tableau 3 énumère les agents spécifiques, leurs mécanismes d'action, leurs recommandations d'homologation au Canada, la posologie recommandée et les effets indésirables importants. La qualité des études sur chaque médicament particulier est décrite sous chacune des recommandations relatives à celui-ci. En se basant sur les cotes attribuées à chaque étude par l'outil Cochrane de risques de biais (voir l'Annexe 1), sur la constance des effets du traitement, sur les paramètres pertinents (réduction de la durée et de la sévérité des crises aiguës) ainsi que sur l'amplitude de l'effet, les participants à la conférence ont déterminé que l'ensemble de ces données probantes était de haute qualité.

En se basant sur la qualité des données probantes, la sévérité des risques associés aux crises et le faible risque d'effets indésirables, le comité a voté une recommandation forte à faveur de l'emploi de ces thérapies efficaces pour le traitement des crises aiguës.

Recommandation 1

Un traitement efficace devrait être utilisé pour traiter les crises aiguës d'angioedème afin d'en réduire la durée et la sévérité.

Qualité des données probantes : Haute (96 % Pour, 4 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le comité insiste sur l'importance de changer les pratiques actuelles au profit de l'utilisation de traitements dont l'efficacité a été démontrée par l'accumulation de données factuelles supportée par la littérature. Les traitements utilisés pour la gestion des crises d'angioedème histaminique tels que les antihistaminiques, les corticostéroïdes et l'épinéphrine, ne devrait en aucun cas être utilisés pour le traitement des crises aiguës d'angioedème héréditaire puisque leur efficacité n'est pas supportée par des données probantes.

Recommandation 2

Le C1-INHdp est un traitement efficace en cas de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le C1-INHdp est un produit sanguin humain. Un traitement utilisant le C1-INHdp remplace les C1-INH absent ou inactif des patients atteints d'AOH-1 et d'AOH-2. Le Berinert® (CSL Canada) est le seul produit homologué au Canada pour le traitement des crises aiguës d'AOH-1 et d'AOH-2. Ce produit a été homologué en 2010 et est offert dans l'ensemble du Canada par l'intermédiaire de la Société canadienne du sang ou par Héma-Québec. Il peut être utilisé pour traiter toutes les crises d'AOH-1 et d'AOH-2 autant chez les adultes que chez les enfants [22]. La posologie recommandée est 20 U/kg et l'administration se fait par voie intraveineuse par un professionnel de la santé, par le patient ou par son personnel soignant lorsque ce dernier a été formé à son administration.

Bien qu'il ne soit pas actuellement homologué au Canada, le Cinryze® (Shire) est homologué en Europe pour le traitement des crises aiguës chez les adolescents et les patients adultes atteints d'AOH-1 et d'AOH-2. Sa posologie initiale est de 1000 unités à injecter par voie intraveineuse. S'il n'y a pas d'amélioration dans la condition, la première injection sera suivie d'une seconde injection de 1000

unités supplémentaires. Il a été démontré, au cours d'une étude contrôlée avec placebo, que ce produit réduit le délai médian avant le début objectif de soulagement des symptômes [29].

La dose utilisée dans le traitement des crises aiguës a été déterminée à partir des résultats obtenus lors des études cliniques. Aucune étude comparative mettant en parallèle différents produits n'a été effectuée. Il est donc impossible de conclure que différentes doses de différents produits seraient tout aussi efficaces. Il existe des données qui indiquent que l'efficacité est dépendante de la dose, mais cela n'a pas été confirmé par des études cliniques rigoureuses établissant la posologie [30]. Les produits C1-INHp sont sans danger et ils sont bien tolérés lorsqu'ils sont utilisés tel qu'indiqué et il n'existe aucun cas documenté de transmission d'agents infectieux.

Recommandation 3

L'icatibant est un traitement efficace en cas de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Haute (97 % Pour, 3 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (96 % Pour, 4 % Contre)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

La bradykinine est un médiateur-clé dans le déclenchement des crises d'angioedème via l'activation du récepteur B2 de la bradykinine [6]. L'icatibant est un peptide synthétique composé de 10 acides aminés agissant comme un antagoniste sélectif du récepteur B2 de la bradykinine. Celui-ci s'administre en une seule injection sous-cutanée de 30 mg. L'icatibant s'est révélé efficace pour traiter les crises aiguës chez les patients adultes atteints d'AOH-1 et d'AOH-2 [20,25]. L'icatibant est homologué en Europe et aux États-Unis pour le traitement des crises d'AOH en auto-administration (Addenda : l'icatibant a été homologué par Santé Canada le 16 juillet 2014). Il est généralement bien toléré. Toutefois, 90 % des patients ont souffert de douleurs locales passagères, de gonflements et d'érythème au point d'injection.

Recommandation 4

L'ecallantide est un traitement efficace en cas de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Haute (94 % Pour, 6 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (94 % Pour, 6 % Contre)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

La kallikréine plasmatique génère de la bradykinine par le clivage enzymatique du kininogène de haut poids moléculaire [6,31,32]. L'ecallantide est une protéine recombinante de 60 acides aminés agissant comme un inhibiteur de kallikréine plasmatique. Ce

traitement est administré via trois injections sous-cutanées de 10 mg pour une dose totale de 30 mg. Ce produit a été démontré efficace pour traiter les crises aiguës chez les patients adolescents et adultes atteints d'AOH-1 et d'AOH-2 [26,33]. L'ecallantide n'est pas actuellement homologué au Canada, mais il est possible d'en obtenir par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Une hypersensibilité et parfois des réactions de type anaphylactique ont été signalées chez 5 % des patients. Chez ces derniers, environ 50 % correspondaient peut-être à des réactions de nature anaphylactique. Ces crises sont plus rares lors de l'administration sous-cutanée (1,6 %), mais cela reste tout de même une préoccupation [32]. Aux États-Unis, l'ecallantide est approuvé pour le traitement des crises aiguës, mais ne peut être administré que par des professionnels de la santé qui ont été formés et qui ont été préparés pour traiter les effets indésirables.

Recommandation 5

Le C1-INHrh est un traitement efficace en cas de crises aiguës.

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (97 % Pour, 3 % Abstention)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le C1-INHrh (conestat-alpha), est produit dans les glandes mammaires de lapins transgéniques. Il est identique au C1-INHdp, excepté pour le degré de glycosylation de la protéine [34]. Cette différence de glycosylation résulte dans une protéine recombinante ayant une demi-vie plasmatique plus courte [33,35]. Cependant, l'incidence de ce fait sur l'activité biologique demeure inconnue [30]. Ce produit s'est révélé efficace pour traiter des crises aiguës chez les patients adultes atteints d'AOH-1 et d'AOH-2 [28]. Il est administré par voie intraveineuse à raison de 50 U/kg pour les gens de moins de 84 kg. Pour les patients ayant un poids supérieur à 84 kg, une dose de 4200 U est recommandée. Les patients allergiques aux lapins sont à risque de développer une réaction anaphylactique suite à l'administration du C1-INHrh. En effet, les patients qui ont des anticorps IgE anti-lapin ne devraient pas être traités avec ce médicament. Ce produit n'est pas actuellement homologué au Canada, mais il est possible d'en obtenir par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Recommandation 6

Les androgènes atténués ne devraient pas être utilisés pour le traitement des crises aiguës.

Qualité des données probantes : Faible (97 % Pour, 3 % Abstention)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

Recommandation 7

L'acide tranéxamique ne devrait pas être utilisé pour le traitement des crises aiguës.

Qualité des données probantes : Faible (93 % Pour, 7 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (83 % Pour, 10 % Contre, 7 % Abstention)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les androgènes atténués comme le danazol et les médicaments anti-fibrinolytique comme l'acide tranéxamique n'ont pas démontré leur efficacité dans le traitement des crises aiguës d'AOH-1 et d'AOH-2. Étant donnée le manque de données relatives à ces agents pour le traitement des crises aiguës d'AOH, le comité est entièrement d'accord sur le fait qu'ils ne devraient pas être utilisés pour le traitement de crises aiguës d'AOH puisque d'autres traitements dont l'efficacité a été prouvée sont offerts au Canada.

Recommandation 8

Le plasma congelé peut être utilisé pour le traitement de crises aiguës si les autres traitements recommandés ne sont pas disponibles.

Qualité des données probantes : Faible (96 % Pour, 4 % Abstention)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le plasma congelé (PC) est un produit sanguin contenant du C1-INH ainsi que de nombreuses autres protéines plasmatique. Le plasma congelé (PC) présente plus de danger que le plasma inactivé par solvant-détergent (plasma SD) aussi dénommé Plasma Viro-Atténué (PVA) pour ce qui est de la présence d'agents pathogènes. La qualité des données probantes montrant que le plasma congelé est efficace dans le traitement des crises aiguës d'AOH-1 et d'AOH-2 est faible. Le PC contient aussi des substrats potentiels qui pourraient générer un supplément de bradykinine, ce qui pourrait en théorie aggraver les crises d'angioedème. De plus, toutes les banques de sang du Canada ne stockent pas de PC et elles sont soumises à des exigences particulières pour permettre l'accès au plasma SD. Se procurer du PC et/ou du plasma SD pourrait donc demander un délai important, pouvant aller jusqu'à 24 heures. Par conséquent, le comité estime que les produits de plasma congelé, bien qu'ils puissent être bénéfiques, devraient seulement être employés si aucun autre traitement recommandé n'est disponible. Les membres du comité estiment également que tous les efforts devraient être faits pour garantir l'accès à un traitement rapide et approprié pour les crises aiguës [36,37].

Recommandation 9

En cas de crise, nous recommandons une intervention rapide afin de réduire la morbidité (Qualité des données scientifiques : modérée) ainsi que la mortalité (Qualité des données scientifiques : opinion des spécialistes).

Qualité des données probantes : Modérée (92 % Pour, 8 % Contre)

Force de la recommandation : Opinions des experts/Forte (92 % Pour, 4 % Contre, 4 % Abstention)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Un traitement administré rapidement entraîne probablement un soulagement plus rapide des symptômes associés aux crises. Des études d'observation proposent qu'un traitement administré rapidement puisse efficacement réduire la durée d'une crise chez certains patients [38-43]. Par conséquent, malgré l'absence de données probantes de haute qualité, les experts soutiennent fortement l'opinion selon laquelle il faut administrer un traitement précoce, car celui-ci pourrait réduire la morbidité et probablement, la mortalité. Considérant la présence potentielle d'obstacles restreignant l'accès à un traitement rapide, les patients devraient être formés à l'auto-administration de traitements appropriés pour traiter les crises aiguës d'AOH. Si les patients ne sont pas capables de s'auto-administrer leur traitement, des efforts devraient être faits pour garantir que ce traitement soit mis à leur disposition dans les plus brefs délais. (Voir Recommandation n° 21).

Recommandation 10

Toutes les crises d'angioedème impliquant les voies respiratoires supérieures représentent des urgences médicales et devraient être traitées immédiatement (Qualité des données scientifiques : faible). De plus, nous recommandons une évaluation cas par cas par le service des urgences (Qualité des données scientifiques : opinion des spécialistes).

Qualité des données probantes : Faible (96 % Pour, 4 % Contre)

Force de la recommandation : Opinion des experts/Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les crises d'AOH sont imprévisibles et potentiellement mortelles. La mortalité due à des angioedèmes laryngés est documentée et reconnue [3]. Toutes les crises d'angioedèmes laryngés devraient être considérées comme des urgences médicales et les traitements dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement de l'AOH devraient être facilement accessibles et administrés immédiatement. Il est aussi recommandé que tous les patients ayant un œdème laryngé soient évalués par le service des urgences au cas où, même après auto-administration d'un traitement, l'angioedème ne réponde pas et que l'intervention d'un expert en gestion des voies respiratoires soit nécessaire [43].

CONTEXTE

Comme discuté ci-dessus, l'AOH-C1INHn est une maladie rare, difficile à diagnostiquer avec certitude. Il a été suggéré, sans toutefois que cela soit prouvé, que la bradykinine pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de cette maladie. Cela a permis de formuler l'hypothèse selon laquelle les traitements utilisés pour l'AOH-1 et l'AOH-2 pourraient être bénéfiques dans le traitement de l'AOH C1INHn [13]. Il existe également des preuves indirectes que les traitements à base d'antihistaminiques ne sont pas efficaces chez ce sous-groupe de patients [44]. Ce sous-groupe de patients atteints d'AOH est particulièrement difficile à identifier. En effet, aucune étude de cas importante ni aucune étude clinique contrôlée relative à l'intervention thérapeutique en cas de crises aiguës a été effectuée. C'est pourquoi, il nous est impossible, pour le moment, de recommander une intervention thérapeutique en particulier.

Recommandation 11

Il existe trop peu de données scientifiques pour faire des recommandations en faveur ou contre l'utilisation de traitements spécifiques pour le traitement des crises chez les patients atteints d'AOH à C1-INH normal.

Qualité des données probantes : Très faible (96 % Pour, 4 % Contre)

Force de la recommandation : Preuves insuffisantes (s.o.)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le comité est d'avis qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour faire une recommandation en ce qui concerne l'utilisation de traitements efficaces dans la gestion des crises chez les patients atteints de l'AOH-1 et de l'AOH-2 chez les patients atteints d'AOH-C1INHn.

Cependant, en dépit de cela, si les patients répondent au tableau clinique correspondant à l'AOH-C1INHn, essayer un des traitements destinés à soigner l'AOH pourrait toujours être considéré. Il faut toutefois garder en tête qu'il existe très peu de données probantes soutenant cette démarche et que certains rapports démontrent le manque d'efficacité relatif de l'utilisation du C1-INHdp ou de l'icatibant [45-48]. Cela est cohérent avec le fait qu'il n'existe chez ces patients aucune anomalie des taux quantitatifs et fonctionnels de C1-INH et que le rôle de la bradykinine n'a pas été démontré.

PROPHYLAXIE À COURT TERME

CONTEXTE

La PCT se réfère à la pratique de soins qui consistent à traiter les patients pendant la période où ils courent un risque accru d'avoir une crise d'angioedème. Cela permet de réduire les risques, la morbidité et la mortalité qui sont associés à ces crises.

Il est bien documenté que les traumatismes physiques, comme ceux pouvant avoir lieu lors de procédures médicales ou dentaires, peuvent provoquer des crises d'angioedème [49,50]. Les manipulations des voies respiratoires supérieures, comme celles pouvant se produire lors de chirurgies dentaires ou de l'intubation, sont particulièrement risquées, car elles sont associées au gonflement des voies respiratoires supérieures. Toutefois, même des procédures mineures peuvent déclencher une crise d'angioedème et il est impossible de prédire avec précision à quel moment cela pourrait avoir lieu. Les crises peuvent se déclarer n'importe quand, de quelques heures à plusieurs jours après une procédure [49].

On soupçonne également que d'autres causes, comme le stress émotionnel, peuvent précipiter des crises. Il se pourrait également que chaque patient connaisse les facteurs spécifiques qui, chez lui, peuvent déclencher une crise.

En dépit de ces observations, il n'existe que très peu d'études cliniques contrôlées dans ce domaine et la plupart des données proviennent de questionnaires et d'études rétrospectives [49,51-53]

Recommandation 12

La prophylaxie à court terme devrait être considérée avant chaque intervention médicale, chirurgicale ou dentaire et avant chaque traitement impliquant des déclencheurs connus particuliers au patient.

Qualité des données probantes : Faible (96 % Pour, 4 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (93 % Pour, 7 % Contre)

Recommandation 13

Un traitement aigu spécifique à l'AOH devrait être disponible pendant et après toute procédure.

Qualité des données probantes : Faible (92 % Pour, 4 % Contre, 4 % Abstention)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Le moment approprié auquel la PCT devrait être utilisé a généré une discussion poussée et il a été envisagé d'établir une liste des procédures qui, dans ce contexte, comportent des risques élevés ou faibles de déclencher une crise. Cependant, il existe peu de données relatives aux risques particuliers qui sont associés au grand nombre de procédures médicales ou dentaires existantes. On a donc estimé que la PCT devrait être considérée pour toutes les procédures médicales, chirurgicales ou dentaires. Une étude a déterminé que, sans prophylaxie avant la procédure, le risque d'angioœdème après chirurgie était de 5 à 30 %, indépendamment du type et de la durée de la chirurgie [53]. En tenant compte de cette étude et de notre incapacité à associer le risque de crises à une procédure particulière [49,53], nous considérons que la PCT devrait être considérée pour toutes les procédures médicales. La PCT devrait également être considérée pour l'ensemble des facteurs spécifiques au déclenchement des crises propres à chaque patient. La portée de cette recommandation est intentionnellement large, car les risques qu'une PCT appropriée peut comporter sont probablement minimales lorsque comparés aux risques encourus, réels ou perçus, en cas de non-utilisation d'un traitement prophylactique à court terme. Si la décision est prise de ne pas administrer une PCT, alors tous les patients devraient avoir un accès immédiat, comme précisé dans la recommandation 13, à deux doses d'un traitement approprié pour le traitement des crises aiguës. Le nombre de patients à qui une PCT n'a pas été offerte ou a été refusée, ou qui ont choisi de ne pas engager les procédures nécessaires liés aux risques perçus, n'apparaît pas dans les données actuelles. Garantir l'accès à la PCT pourrait aider à atténuer les risques associés aux procédures médicales et permettre ainsi aux patients de se procurer et de recevoir les soins dont ils ont besoin [54].

En l'absence de données rigoureuses provenant d'étude contrôlée permettant d'établir une posologie précise, les prophylaxies basées sur l'usage du concentré de C1-INHdp sont recommandées pour l'administration avant les procédures médicales. La réponse à ce traitement semble pourtant être dose-dépendante. Dans une étude, les patients avaient 30 % de risques de faire une crise en l'absence de prophylaxie, 15 % de risques avec 500 unités de C1-INHdp et les risques étaient réduits à 5 % avec une dose de 1000 unités [49]. Étant donné que des crises ont eu lieu même avec 1000 unités de concentré de C1-INHdp prophylactique, au moins un traitement supplémentaire pour les crises aiguës devrait être à la disposition des patients. Au Canada, le C1-INHdp Berinert® est approuvé par Santé Canada pour le traitement de crises aiguës et le C1-INHdp Cinryze est approuvé pour la prophylaxie à long terme. En Europe, le Cinryze est homologué pour être administré en dose de 1000 unités dans les 24 heures précédant la procédure et le Berinert est approuvé sous la forme d'une dose de 1000 unités dans les six heures précédant la procédure.

Les androgènes atténués peuvent être considérés pour la PCT lorsque les risques associés à la chirurgie sont considérés comme faibles et que d'autres traitements pour l'AOH ne sont pas immédiatement accessibles. Si les androgènes sont choisis pour la PCT, le Danazol est une option valable. Le traitement doit commencer cinq jours avant la procédure ou le déclencheur prévu et le traitement doit se prolonger deux à trois jours après la procédure (Danazol 2.5 à 10 mg/kg/jour, maximum 600 mg/jour) [9]. Les inconvénients des traitements à base d'androgène comprennent une efficacité perçue comme inférieure comparativement au traitement à base de concentré de C1-INHdp et la présence d'effets secondaires. En effet, l'utilisation du Danazol à court terme entraîne des effets comme l'irritation, l'instabilité émotionnelle, la perturbation du cycle menstruel et la sécheresse vaginale. Les androgènes atténués ne sont pas non plus appropriés pour les femmes enceintes ou qui allaitent. C'est pourquoi un test de

grossesse devrait être considéré avant de commencer un traitement avec des androgènes. L'utilisation répétée à court terme peut être associée à des effets qui sont similaires à ceux que l'on observe lors de leur utilisation à long terme. Ces effets sont discutés ci-dessous.

Des agents anti-fibrinolytiques, comme l'acide tranéxamique, peuvent être utilisé pour la PCT. La posologie suggérée est de 25 mg/kg, 2 à 3 fois par jour en ne dépassant pas la dose maximal de 3 à 6 g. La prise d'acide tranéxamique devrait débuter 5 jours avant la procédure ou le déclencheur prévu et se terminer de 2 à 5 jours après la procédure ou le déclencheur prévu. Leur efficacité pour la prévention des crises n'est toutefois pas connue et ces agents ne devraient être utilisés uniquement qu'en l'absence d'autres traitements.

Prophylaxie à long terme pour l'AOH 1 et 2

CONTEXTE

La PLT se réfère à l'utilisation continue d'un traitement régulier pour éviter les crises d'AOH lorsque les traitements sur demande ne sont pas suffisants pour répondre aux besoins thérapeutiques du patient, comme discuté plus bas dans la partie « Approche relative à une thérapie individualisée ». Un traitement prophylactique peut être considéré pour les patients souffrant de crises répétées d'angioedème afin de réduire leur fréquence, leur durée et leur sévérité. Les détails comme l'utilisation et les périodes durant lesquelles la PLT est recommandée sont discutés ci-dessous.

Recommandation 14

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

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 %)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

L'objectif de la PLT est de réduire la fréquence et/ou la sévérité des crises d'AOH ainsi que de minimiser l'impact que l'AOH a sur la QV des patients, afin que ceux-ci puissent vivre une vie normale. Certains patients pourraient être des candidats à une thérapie à long terme et les bénéfices ainsi que les risques associés à un tel traitement devraient être étudiés afin d'optimiser les soins donnés aux patients. Il est important de se souvenir qu'aucun régime prophylactique n'a été associé avec la disparition complète de

l'angioedème. C'est pourquoi, malgré la prophylaxie, tous les patients devraient être équipés afin de traiter les crises aiguës conformément à la recommandation n° 1. De plus, le patient et son médecin devraient convenir d'un plan de traitement aigu.

Recommandation 15

Chez certains patients, les androgènes atténués sont efficaces comme prophylaxie à long terme.

Qualité des données probantes : Modérée (92 % Pour, 4 % Contre, 4 % Abstention)

Force de la recommandation : Forte (90 % Pour, 6 % Contre, 4 % Abstention)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Des études cliniques contrôlées et des études d'observation ont démontré qu'un traitement avec des anabolisants androgènes alkylés, comme le danazol, réduit la fréquence et la sévérité des crises d'AOH [55-60]. Bien que l'une des études clinique ait été randomisée et contrôlée, la qualité des données probantes tirées de cette étude n'a pas été considérée comme haute car plusieurs éléments de cette étude n'étaient pas suffisamment détaillés. En effets, il manquait de nombreuses précisions au niveau du financement de l'étude, de la randomisation, et dans le rapport final des résultats [55]. Historiquement, beaucoup de patients ont suivi une telle thérapie pour contrôler leurs symptômes. La thérapie basée sur les androgènes atténués peut être considérée comme acceptable à condition qu'elle soit administrée au patient à la dose la plus faible possible pour arriver à des résultats efficaces tout en minimisant les effets secondaires. D'après l'opinion des experts, la dose optimale de danazol pour minimiser les effets indésirables serait inférieure ou égale à 200 mg/jour [9].

Les androgènes peuvent affecter le taux de lipides sériques, peuvent entraîner une hépatite de par leurs propriétés hépatotoxiques et ont été associés avec le développement de l'adénome hépatocellulaire ainsi que, dans de très rares cas, du carcinome [58,61,62]. Il est recommandé que tous les six mois, les patients suivant une thérapie basée sur les androgènes soient contrôlés pour l'hypertension, qu'ils subissent un examen hématologique complet, que leur taux d'enzymes hépatiques, d'alpha-fœtoprotéine sérique, de créatine kinase et de lipides soit vérifié et qu'une analyse d'urine soit effectuée. Il est également indiqué qu'ils subissent une échographie du foie chaque année [15].

La thérapie androgénique peut aussi avoir des effets virilisants. Parmi ces effets, on retrouve des irrégularités du cycle menstruel, une masculinisation, une modification irréversible de la voix et de l'hirsutisme. Au niveau psychologique, la thérapie androgène entraîne l'irritabilité et l'instabilité émotionnelle, des comportements agressifs et la dépression. De nombreuses interactions médicamenteuses ont été rapportées entre les androgènes et plusieurs médicaments. Ils sont contre-indiqués lors de la grossesse, pendant l'allaitement, avant la puberté ainsi que chez les patients souffrant d'hépatite ou chez les patients chez qui on retrouve une ou des tumeurs dépendantes aux androgènes [61,62].

Les patients candidats à une thérapie androgénique et ceux qui en suivent une doivent être prévenus des effets secondaires. De plus, les médecins devraient considérer les risques et les avantages attentivement pour chacun des patients avant de recommander une telle thérapie.

Recommandation 16

Chez certains patients, l'inhibiteur C1 dérivé du plasma est efficace en prophylaxie à long terme.

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les études cliniques contrôlées ont démontré que le C1-INHdp utilisé en prophylaxie pour l'AOH-1 et l'AOH-2 réduit le nombre, la durée et la sévérité des crises d'angioœdème [27,29]. Actuellement, le Cinryze® (Shire) est le seul C1-INHdp homologué pour le traitement prophylactique de l'AOH au Canada. Cependant, ce produit n'est pas encore distribué au Canada. La dose de C1-INHdp suggérée est de 1000 U une ou deux fois par semaine (habituellement, tous les trois à quatre jours). Aucune étude visant à définir précisément la posologie n'a été effectuée. L'administration de 1000 unités deux fois par semaine, ne réduit la fréquence des crises que de 50 %.

Les effets secondaires rapportés dans les études cliniques menées avec le C1-INHdp sont minimes. Lors de l'étude clinique effectuée avec le Cinryze® pour la PLT, 21 des 24 sujets (88 %) ont expérimenté un ou plusieurs incidents indésirables. Toutefois, seuls trois de ces incidents (prurit et éruption cutanée, étourdissements et fièvre) ont été classifiés comme étant possiblement liés au médicament à l'étude. Deux patients de cette étude ont rapporté une augmentation du nombre de crises d'AOH. Un article du bureau d'enregistrement de la FDA, basé sur les incidents indésirables liés au médicament [*FDA registry of drug related adverse events*], a rapporté 10 cas de thrombose sévère liée à l'utilisation du Cinryze® sur une période de trois ans, entre 2008 et 2011 [63]. La cause de ces incidents thrombotiques n'a pas encore été clairement élucidée. Il est présumé que ces incidents seraient le résultat de l'utilisation de cathéters centraux. L'utilisation de ces derniers devrait également être évitée en raison des risques d'infections sérieuses qui y sont associés [63,64].

Une surveillance continue de la réponse des patients à cette thérapie est recommandée. Puisqu'un traitement intraveineux requiert un accès continu aux veines, un suivi devrait garantir qu'une technique appropriée permettant de maximiser la santé des veines est appliquée.

Recommandation 17

Chez certains patients, les anti-fibrinolytiques sont efficaces comme prophylaxie à long terme.

Qualité des données probantes : Modérée (96 % Pour, 4 % Contre)

Force de la recommandation : Forte (86 % Pour, 14 % Contre)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les bénéfices de l'acide tranéxamique, un agent anti fibrinolytique, ont été démontrés dans une étude clinique randomisée à l'aveugle à laquelle participait 18 sujets âgés de 12 ans et plus prenant chacun 1 g d'acide tranéxamique trois fois par jour [65]. Une étude croisée à double insu dans laquelle l'acide epsilon-aminocaproïque était distribué à 9 patients âgés de 7 à 40 ans est arrivée aux mêmes conclusions. Les résultats de ces études ont été évalués comme étant des données probantes de qualité modérée [66]. Les données obtenues suggèrent que les agents anti-fibrinolytiques pourraient être utiles pour la PLT chez les patients atteints d'AOH-1 et d'AOH-2. Toutefois, l'utilisation des agents anti-fibrinolytiques comme PLT a été jugé comme acceptable seulement dans certains groupes de patients à cause de leur manque d'efficacité et des effets secondaires potentiels liés aux doses étudiées. Bien qu'ils n'aient pas été étudiés spécifiquement chez les patients en pédiatrie, on croit que, en raison des préoccupations liées à l'utilisation des androgènes atténués chez ces patients, les agents anti-fibrinolytiques constituent une option envisageable. Le dosage recommandé pour l'acide tranéxamique est de 30 à 50 mg/kg par jour divisés en deux ou trois doses. Les patients ne devraient pas prendre plus de 6 g d'acide tranéxamique par jour.

Recommandation 18

Il n'est pas nécessaire d'attendre l'échec d'autres traitements prophylactiques à long terme avant de considérer l'utilisation du C1-INH pour cette indication.

Qualité des données probantes : Opinion des experts (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Les éléments à considérer lorsque la décision de commencer une prophylaxie est envisagée sont discutés plus bas, dans la section « Approche relative à une thérapie individualisée ». Cependant, il n'y a pas d'ordre hiérarchique à suivre pour choisir une thérapie de PLT. Ce choix doit être fondé sur l'efficacité de la thérapie, les dangers possibles qui y sont rattachés, ses effets secondaires et la préférence du patient. Il a été recommandé unanimement par les participants que, dans la situation où un patient requiert une prophylaxie à long terme, celui-ci devrait être traité immédiatement avec le C1-INHdp et qu'il ne soit pas nécessaire d'essayer d'autres traitements prophylactiques.

LA PROPHYLAXIE À LONG TERME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'AOH AVEC FONCTION C1-INH NORMALE

CONTEXTE

Les patients atteints d'AOH-C1INHn ont des caractéristiques cliniques similaires à celles des patients atteints d'AOH-1 et d'AOH-2. En effet, ceux-ci courent également le risque d'avoir des crises d'angioedème aléatoires et imprévisibles qui peuvent être incapacitantes et potentiellement mortelles [44]. Ces similarités ont suggéré que les traitements utilisés pour la PLT de l'AOH-1 et de l'AOH-2 pourraient être bénéfiques aux patients atteints d'AOH-C1INHn. Cependant, considérant le manque de données, une recommandation pour cette intervention n'a pas pu être effectuée.

Recommandation 19

Il existe trop peu de données probantes pour faire des recommandations en faveur ou contre une prophylaxie à long terme pour les patients atteints d'AOH à C1-INH normal.

Qualité des données probantes : Très faible (100 % Pour)

Force de la recommandation : Preuves insuffisantes (s.o.)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

L'absence de données probantes de qualité en ce qui concerne la PLT pour les patients atteints d'AOH-C1INHn rend difficile l'élaboration de recommandations sur les traitements prophylactiques. Les patients devraient éviter les déclencheurs connus de l'angioœdème comme les œstrogènes exogènes et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA). Il existe des données selon lesquelles la progestérone, les anti-fibrinolytiques et les androgènes atténués peuvent être efficaces chez les patients atteints d'AOH-C1INHn [12]. Cependant, les données étant de faible qualité, des recommandations uniformes concernant leur utilisation n'ont pas pu être faites. Le comité était convaincu que des données supplémentaires concernant ce champ thérapeutique devraient être produites et que des études cliniques appropriées devraient être effectuées pour permettre l'élaboration futures relatives au traitement de cette condition.

AUTO-ADMINISTRATION

CONTEXTE

L'auto-administration se réfère aux traitements que les patients peuvent s'administrer eux-mêmes ou avec l'aide d'un aidant formé lorsqu'ils ne sont pas dans un établissement de soins de santé. Depuis la rédaction du premier document international sur l'AOH en 2003, l'auto-administration est reconnue et supportée par les acteurs de ce milieu. En effet, cette option thérapeutique a toujours été recommandée dans les déclarations de consensus et les directives de traitement ultérieures [9,15,67]. Ce traitement est reconnu comme sans danger en plus d'être pratique pour le patient en lui permettant d'avoir accès à des soins rapidement. L'auto-administration pourrait réduire l'ensemble des coûts relatifs au traitement en comparaison au coût d'un traitement dispensé à l'hôpital [68]. Cependant, malgré les bénéfices prouvés de l'auto-administration en matière d'efficacité et d'amélioration de la QV, une enquête menée par Internet aux États-Unis a révélé que seulement 8,1 % des médecins traitants ont des patients qui s'auto-administrent leur traitement et que seulement 3,5 % ont des patients qui se font administrer leur traitement via l'assistance de soins de santé à domicile [69,70]. Bien qu'il y ait un manque de données spécifiques, il y a peu de raisons de croire que la situation canadienne diffère significativement. L'auto-administration de produits sanguins pour les patients atteints de troubles sanguins

rare n'est pourtant pas sans précédent. Depuis plus de trente ans, il s'agit du fondement du traitement efficace de l'hémophilie au Canada [71].

Les soins sont plus efficaces lorsque l'on remédie aux crises rapidement [72]. En effet, les études ont montré que les crises que l'on traite plus tôt se résolvent plus vite [26,42,73,74]. La capacité à soigner une crise rapidement dépend du nombre d'étapes par lesquelles il faut passer entre l'instant où une crise exigeant des soins est constatée et la mise en œuvre d'un traitement efficace. Obliger les patients à se déplacer jusqu'à un établissement de santé pour bénéficier d'un traitement dont l'efficacité a été démontrée lorsque celui-ci est administré à la maison ou hors d'un établissement de santé retarde l'obtention des soins et cela peut compromettre le traitement de plusieurs crises. L'accès aux soins pourrait également être retardé dans la situation où les établissements de santé ne sont pas familiarisés avec l'AOH. La directive mondiale de la *World Allergy Organization* insiste sur le fait que toutes les thérapies devraient être accessibles à tous les patients atteints d'AOH et que l'auto-administration à domicile est préférable. En effet, cela permet d'améliorer la QV, mais aussi de réduire la morbidité, l'absentéisme, les coûts, le fardeau de la maladie et potentiellement la mortalité [15,75].

Il a été démontré que le transport de réserves personnelles de C1-INHdp par les patients réduit le temps d'attente l'obtention d'un traitement [5]. De plus, il a été prouvé que les patients qui s'auto-administrent ou qui ont accès à des traitements sur demande ont des crises moins sévères et moins longues et que leur QV s'en trouve améliorée.

Recommandation 20

Tous les patients qui sont des candidats adéquats devraient être formés à l'auto-administration de traitement spécifique à l'AOH. Si les patients sont pas mesure de s'auto-administrer le traitement, des démarches devraient être prises pour garantir que ces derniers accèdent rapidement à tous les traitements appropriés.

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 %)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Malgré le fait que les données probantes soient de faible qualité en ce qui concerne la recommandation voulant que tous les patients qui sont des candidats adéquats soient formés à l'auto-administration de traitements spécifiques à l'AOH, celle-ci a unanimement été votée (recommandation forte). Cette décision est en accord avec les déclarations de consensus et les directives précédentes [9,15,76]. L'importance d'un traitement précoce ne devrait pas être sous-estimée, et les obstacles qui empêchent sa mise en œuvre devraient être écartés. Actuellement, au Canada, le C1-INHdp est homologué pour les traitements sur demande (Berinert®) et pour la PLT (Cinryze®). Le C1-INHdp étant un produit sanguin distribué par les banques de sang du Canada, celles-ci devraient adapter leurs procédures opérationnelles pour permettre l'accès au C1-INHdp à tous les patients concernés et leur garantir des soins identiques, qu'importe le lieu où ils se trouvent. La *Loi canadienne sur la santé* a pour but de garantir l'égalité d'accès aux services et aux soins de santé, mais les disparités géographiques qui existent dans ce domaine compliquent les choses.

L'auto-administration du traitement de l'AOH permettrait d'éliminer ces inégalités. Le C1-INHdp est un produit intraveineux et des considérations particulières, dont l'inventorisation du produit et la formation des patients, sont nécessaires. Toutefois, il ne s'agirait pas du seul produit sanguin à administration intraveineuse à être approuvé pour l'auto-administration. En effet, le programme d'auto-administration pour l'hémophilie, qui partage de nombreuses similitudes avec celui proposé pour l'AOH, a été largement adopté au Canada et son efficacité a été démontrée [71,77].

Des traitements qui ne nécessitent pas une administration par voie intraveineuse, qu'il s'agisse de traitements aigus ou prophylactiques, simplifieraient l'auto-administration. L'ecallantide et l'icatibant sont des thérapies sous-cutanées efficaces qui sont administrées pour le traitement de crises aiguës, comme cela a été discuté plus haut. L'ecallantide n'est pas homologué au Canada, mais il est possible d'en obtenir par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial. L'ecallantide ne devrait être administré que par des professionnels de la santé expérimentés possédant les équipements nécessaires pour soigner les réactions anaphylactiques pouvant se produire chez 3 à 8 % des patients. Des études cliniques ayant comme objectif l'évaluation de l'utilisation du C1-INH en injection sous-cutanée pour les thérapies de PLT sont également en cours [78,79].

Bien que tous les patients ne soient pas des candidats adéquats pour le traitement en auto-administration, cette option devrait être considérée dans le plan de soins des patients atteints d'AOH. Si les patients sont considérés comme des candidats appropriés et s'ils sont prêts à apprendre à s'auto-administrer, ils devraient alors se conformer à des critères précis mentionnés dans les directives internationales précédemment publiées au sujet des thérapies à domicile [80-81]. Les patients formés à l'auto-administration devraient se prêter à des examens réguliers afin de s'assurer que cette thérapie permet un contrôle approprié de leurs symptômes. De plus, leur adhésion au traitement ainsi que leur compétence à l'auto-administration devrait également être évaluée au cours de ces examens. Ce sujet est discuté dans la partie sur la thérapie individualisée.

APPROCHE RELATIVE À UNE THÉRAPIE INDIVIDUALISÉE

CONTEXTE

L'AOH est une maladie chronique et les crises d'angioedème peuvent varier en fréquence et en sévérité au cours de la vie du patient. Il est donc important pour les patients d'être évalués régulièrement afin de garantir que leur traitement est approprié, qu'il est utilisé convenablement et que les effets secondaires ont été minimisés. Un document publié récemment résume une approche qui permettrait de contrôler la fréquence et la sévérité des crises [76].

L'un des aspects qui est probablement le plus délicat lorsqu'il s'agit du traitement d'un patient atteint d'AOH, est de décider à quel moment commencer ou arrêter une thérapie de PLT. Bien qu'il existe des directives à propos des agents à utiliser lorsque l'on débute une PLT, il n'existe aucune donnée significative comparant les avantages et les risques de la PLT avec ceux d'un traitement aigu des crises. En l'absence de telles données et au vu de l'importance clinique de cette approche thérapeutique, le comité a tenté de déterminer quelles seraient les variables à considérer lors de la prise de décision concernant le début ou l'arrêt d'un traitement en PLT.

Recommandation 21

La décision de commencer ou d'arrêter une prophylaxie à long terme dépend de nombreux facteurs et devrait être prise conjointement par le patient et un expert en AOH.

Qualité des données probantes : Opinion des experts (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (97 % Pour, 3 % Contre)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

La PLT devrait être considérée quand les traitements sur demande ne permettent pas aux patients atteints d'AOH de mener une vie saine et productive. Le choix des facteurs à considérer au moment de prescrire une PLT a entraîné une discussion stimulante entre les participants. De manière générale, on a convenu que l'efficacité d'un traitement sur demande visant à maîtriser la fréquence et la sévérité des crises était l'un des éléments clés à considérer. Dans le passé, certains documents de consensus ont essayé de définir un point de référence à partir duquel la PLT doit être envisagée en se basant sur le nombre et la sévérité des crises [10]. Toutefois, la nature arbitraire d'une telle définition pourrait conduire à refuser une PLT à des patients dont la QV est affectée, mais dont la fréquence des crises n'atteint pas celle qui a été spécifiquement définie. C'est pourquoi, on croit que, bien que la fréquence des crises soit importante, il ne s'agit que de l'un des nombreux facteurs à considérer. La sévérité des crises précédentes, la vitesse à laquelle les patients peuvent accéder à un traitement d'urgence, et leur capacité à s'administrer un traitement sur demande font également partie de ces facteurs.

Bien que l'objectif de la PLT soit de réduire le nombre et la sévérité des crises, cela n'en élimine pas totalement le risque. Les patients doivent être conscients du fait que de commencer une PLT ne signifie pas qu'ils n'auront plus de crises ni que ces crises ne seront plus potentiellement mortelles. Tous les patients doivent avoir un accès à un traitement sur demande afin de soigner d'éventuelles crises qui pourraient avoir lieu malgré l'application d'une thérapie de PLT. Pour garantir que la PLT est efficace et que les effets secondaires sont consignés, tous les patients doivent être suivis [76].

Lorsque l'on débute une PLT, il est important de souligner que celle-ci n'est pas nécessairement une thérapie à vie et que le traitement sera continuellement réévalué. Il pourrait être utile de déterminer les attentes le plus objectivement possible au moment de démarrer la PLT et une partie du processus de suivi devrait inclure l'examen de ces objectifs et l'assurance que ceux-ci sont atteints.

La décision à propos de l'arrêt de la PLT a également engendré un vif débat entre les participants. Tous les participants ont jugé qu'une PLT basée sur l'utilisation d'androgène devrait être arrêtée immédiatement si la patiente tombait enceinte ou allaitait. De plus, une telle thérapie devrait être arrêtée dans la situation où le patient avait un niveau de développement de Tanner inférieur au stade 5. Un autre facteur pouvant amener à considérer l'arrêt d'une PLT serait un suivi continu de la thérapie sans crises soudaines d'angioœdème. Comme cela est mentionné dans la recommandation n° 20, lorsque la décision d'arrêter une PLT est prise, tous les

patients doivent s'assurer qu'ils ont accès à un traitement sur demande approprié aux crises aiguës. Tous les membres de l'équipe soignante devraient être informés de la décision d'arrêter la PLT à cause du risque de complications.

Lorsqu'il s'agit d'arrêter une PLT à base d'androgènes atténués ou d'anti-fibrinolytiques, la majorité des participants sont d'accord qu'il est recommandé d'arrêter graduellement le traitement, à moins qu'il ne s'agisse d'une patiente enceinte. L'arrêt graduel doit se faire tout en contrôlant la fréquence de crises éventuelles et l'impact de cette interruption sur leur QV. Lorsqu'il s'agit d'arrêter une PLT à base de C1-INHdp, on croit que cela pourrait être fait brusquement ou graduellement, tout en contrôlant les effets possibles sur le patient.

Le comité a recommandé unanimement que la décision de commencer ou d'arrêter une PLT devrait être une résolution prise communément par le patient et un expert en AOH. Comme cela a été discuté dans les sections pertinentes, le patient doit être informé des risques et des avantages de chaque thérapie afin de prendre une décision éclairée. Des considérations supplémentaires sont nécessaires lorsque l'on considère une PLT à base d'androgènes atténués pour des populations particulières comme les femmes en âge de procréer ou les enfants. De plus, les effets à long terme sur la santé des veines doivent être considérés lorsque l'on envisage des perfusions IV répétées.

QUALITÉ DE VIE

CONTEXTE

La Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social » qui « ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». C'est pourquoi les instruments de mesures de l'état santé et de l'efficacité des interventions des soins de santé ne doivent pas uniquement prendre en compte les changements relatifs à la fréquence et à la sévérité des maladies, mais doivent également estimer le bien-être et la QVLS. L'impact que l'AOH a sur la QVLS d'une personne peut être considérable. Une enquête réalisée aux États-Unis en 2004 a révélé que 85 % des patients craignaient une obstruction soudaine de leurs voies respiratoires, que 75 % souffraient de douleurs intolérables et que 53 % étaient préoccupés à l'idée de transmettre l'AOH à leurs enfants [82]. Une étude récente, basée sur les sommaires de la composante physique et mentale du SF-12 et effectuée sur 457 patients américains, rapporte que ces derniers ont une piètre QV comparée aux normes de la population [83]. La productivité était aussi nettement réduite dans les catégories relatives à la productivité au travail, à la diminution des activités liée à l'état de santé général, incluant une détérioration générale de 34 % du travail. Suite à leurs plus récentes crises d'AOH, les travailleurs avaient perdu en moyenne 3,3 jours et les étudiants avaient perdu en moyenne 1,9 jour. Le registre suédois des patients atteint d'AOH a consigné toutes les journées de travail et d'école que les patients ont manquées en raison de leur condition [84]. Une étude multicentrique européenne a documenté l'absentéisme au travail et à l'école ainsi qu'une perte sensible de productivité suivant la crise la plus récente ainsi qu'entre les crises [85].

Le *Burden of Illness Study in Europe* [l'Étude sur le fardeau de la maladie en Europe] (Danemark, Allemagne, Espagne) a démontré que l'AOH affectait grandement les activités quotidiennes durant les crises et que cette maladie avait également une incidence sur les activités quotidiennes des patients entre ces crises [73,85,86]. Dans cette étude, les patients rapportaient également une anxiété

considérable concernant les crises à venir, les projets de voyage et la transmission de l'AOH à leurs enfants [82]. D'après les résultats obtenus avec l'échelle hospitalière de mesure de l'anxiété et de la dépression, 38 % des patients atteints d'AOH souffrent d'anxiété et 14 % de dépression. Dans chaque cas, les données étaient cliniquement significatives [73]. En outre, 51 % (n = 84) ont indiqué que l'AOH a ralenti leurs progrès professionnels et scolaire [85].

En Suède et en France, on a été démontré que la fréquence des crises avait un effet négatif sur la QVLS, mesurée de nos jours par la EQ5D [84], ou la SF-36 [87]. Il a également été prouvé que l'absentéisme était lié à la sévérité des crises [84,85].

L'AOH a un impact significatif sur la QV lors des crises et entre les crises en plus d'avoir un impact sur l'absentéisme pendant les crises [73,84,85]. Une étude espagnole a mis sur pied un questionnaire évaluant les progrès de la QV spécifique à une maladie chez les patients adultes atteints d'angioedème héréditaire causé par un déficit en C1 inhibiteur. Les facteurs affectant la qualité de vie que les experts et les patients ont cités le plus souvent sont, entre autres, les crises potentiellement mortelles ; les effets indésirables des médicaments (qui, dans plusieurs cas, sont associés à des traitements chroniques) ; l'absence de traitements spécifiques dans plusieurs centres de soins de santé ; la transmission héréditaire ; l'absence d'un déclencheur connu qui pourrait être évité et le fait qu'il s'agit d'une maladie rare au sujet de laquelle les professionnels de la santé ne savent que très peu de choses. Plus particulièrement, les auteurs ont relevé que les patients et les experts n'étaient pas toujours d'accord sur ce qu'ils considéraient être les aspects les plus pertinents de l'AOH [88]. L'aspect esthétique a été mentionné plus souvent par les patients que par les experts alors que ceux-ci avaient plutôt tendance à mentionner les effets indésirables du traitement. Ce constat soutient l'opinion générale qui prétend que la manière dont les cliniciens voient la sévérité de la maladie est différente de la perception des patients.

Recommandation 22

Les professionnels de la santé devraient spécifiquement aborder les facteurs connus qui ont une incidence sur la qualité de vie des patients atteints d'AOH. La gestion de l'AOH devrait avoir pour objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Qualité des données probantes : Haute (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

L'évaluation de la gestion de l'AOH se fait par la mesure de la fréquence, de la durée et de la sévérité des crises. Toutefois, ce n'est pas la seule chose à considérer lorsque l'on traite les patients. Les données suggèrent que les facteurs correspondant à la qualité de vie sont importants lorsque l'on accompagne des patients atteints d'AOH. Un questionnaire international spécifique à la QVLS destiné aux patients adultes atteints d'AOH attribué à un déficit en C1 inhibiteur a été élaboré [89]. Celui-ci est disponible pour l'utilisation en pratique clinique. Les facteurs qui ont un impact sur la QV d'un patient peuvent être différents que ceux anticipés par les professionnels de la santé. Lorsque possible, des modifications devraient être faites afin d'améliorer la QV d'un patient. Une étude limitée a démontré que l'auto-administration de C1-INHdp améliorerait la QV des patients, et ce, physiquement autant que psychologiquement. Les patients étaient en effet capables de reprendre une vie normale sans restriction [75]. La mise en œuvre

d'une thérapie auto-administrée pourrait mener à une amélioration de la QV en réduisant la souffrance causée par des crises qui sont traitées trop tard ou qui ne le sont pas du tout. Lors de la réunion, les représentants des patients ont souligné le fait qu'il existe toujours des obstacles importants pour obtenir des soins rapides et appropriés dans les centres du Canada. Cela est très probablement dû au manque de connaissances relatives à l'AOH et aux thérapies appropriées pour le traitement de cette maladie. Les recherches en cours devraient identifier des facteurs supplémentaires qui pourraient avoir un impact sur la QV des patients.

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT

CONTEXTE

La prise en charge globale des patients (*comprehensive care*) est basée sur l'intégration de l'organisation, de la dispensation et de la gestion des services relatifs au diagnostic, au traitement, aux soins, à la réadaptation et à la promotion de la santé. Des modèles de prise en charge globale ont été adoptés par de nombreux groupes de patients atteints de maladies rares. Il existe des données probantes, obtenues avec d'autres maladies rares, selon lesquelles ce modèle permet d'obtenir de meilleurs résultats pour le patient tout en réduisant les coûts [71]. L'hémophilie utilise ce modèle depuis des décennies. L'AOH est similaire à d'autres troubles sanguins rares, comme l'hémophilie, car il s'agit d'une affection chronique qui peut être fatale et qu'il faut gérer avec l'aide d'une équipe multidisciplinaire hautement spécialisée. Cependant, bien que l'AOH soit similaire à d'autres maladies, elle en diffère assez pour exiger une structure propre qui lui permettra de satisfaire aux besoins particuliers des patients qui en sont atteints. La recommandation d'offrir une prise en charge globale aux patients atteints d'AOH n'est pas nouvelle et elle a déjà été mentionnée dans des directives publiées précédemment. Les éléments spécifiques à la prise en charge globale pour l'AOH au Canada ont été publiés antérieurement et sont énumérés dans le tableau 4.

Recommandation 23

La prise en charge globale des patients devrait être offerte à tous les patients atteints d'AOH.

Qualité des données probantes : Faible (100 % Pour)

Force de la recommandation : Forte (100 % Pour)

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

L'importance d'un modèle de prise en charge globale spécifique à l'AOH a été reconnue unanimement par le comité et des recommandations spécifiques relatives à ce besoin existent déjà. Malheureusement, ce modèle n'est pas offert à tous les patients atteints d'AOH résidant au Canada. Les modèles provinciaux et territoriaux de financement des soins de santé rendent difficile l'implémentation de cliniques offrant une prise en charge globale pour l'AOH qui soient identiques à travers le pays. En dépit de cela, les fondements de la prise en charge globale devraient être uniformes dans l'ensemble du pays et accessibles à tous, quel que soit leur localisation géographique. Les gouvernements provinciaux et territoriaux devraient apporter leur soutien pour garantir que les normes appropriées de soins soient satisfaites. Les traitements pour l'AOH peuvent être dispendieux. Toutefois, des traitements qui

ne sont pas adaptés pourraient entraîner des coûts encore plus importants. Le comité a reconnu qu'un contrôle continu des programmes de prise en charge globale est essentiel pour mesurer leur incidence sur l'évolution des patients ainsi que le contrôle de la maladie, la QV et les effets économiques.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Le comité reconnaît que la gestion de l'AOH chez certaines populations n'a pas été abordée spécifiquement dans ces directives. Cela inclut les patients pédiatriques atteints d'AOH et les patientes au moment de la lactation et des menstruations. Le document du WAO qui a été publié récemment aborde spécifiquement les recommandations pour la gestion de l'AOH-1 et de l'AOH-2 chez les enfants [15]. L'*International consensus and practice guidelines on the gynaecologic and obstetrical management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency* [Le consensus international et les directives de pratiques relatives à la gestion gynécologique et obstétrique des patientes atteintes d'angioedème héréditaire attribué à un déficit en C1 inhibiteur] a récemment été publiée par Caballero et al. [90] et nous référons nos lecteurs à ces publications bien que celles-ci ne soient pas spécifiques au contexte canadien.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AOH : angioedème héréditaire

C1-INH : inhibiteur du complément C1

C1-INH-AOH : angioedème héréditaire attribuable à un déficit en inhibiteur de la C1

QVLS : qualité de vie liée à la santé

AOH-1 : angioedème héréditaire de type 1

AOH-2 : angioedème héréditaire de type 2

AOH-C1INHn : angioedème héréditaire avec C1 inhibiteur normal

F12 : facteur 12

AOH-C1INHn-FXII : angioedème héréditaire attribué à des mutations du facteur XII

AOH-C1INHn-inconnu : angioedème héréditaire avec C1 inhibiteur normal dont la cause est inconnue

QV : qualité de vie

PCT : prophylaxie à court terme

PLT : prophylaxie à long terme

CHAEN : Canadian Hereditary Angioedema Network

RCAH : Réseau canadien d'angioedème héréditaire

C1-INHdp : inhibiteur C1 dérivé du plasma

C1-INHrh : C1 inhibiteur recombinant humain

DÉCLARATIONS D'INTÉRÊT

Dr Betschel déclare avoir reçu des rémunérations de CSL, Shire, ViroPharma, Baxter, Novartis et de la Société canadienne du sang pour des services n'ayant pas de liens avec cette étude.

Mme Badiou ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dre Binkley déclare avoir reçu des honoraires sans lien avec cette étude pour des comités consultatifs avec Dyax, Shire, ViroPharma et CSL Behring.

Dr Hébert déclare avoir reçu des honoraires de Shire et CSL Behring pour des comités consultatifs et pour des recherches cliniques n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Kanani déclare avoir reçu des revenus de ViroPharma pour des comités consultatifs ainsi que des honoraires de conférenciers et un soutien financier d'EMP de la part de CSL Behring, aucun n'ayant de liens avec cette étude.

Dr Keith déclare avoir reçu des subventions et des rémunérations de CSL Behring et des subventions de ViroPharma n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Lacuesta déclare avoir reçu des subventions de CSL Behring, ViroPharma et Shire ; des rémunérations de CSL Behring, ViroPharma et Shire n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Yang déclare avoir reçu des subventions relatives à la recherche, à des activités de comités consultatif, des subventions d'éducation sans restrictions et des rémunérations pour des conférences de la part de CSL Behring et Global/Comités consultatifs nationaux, des subventions d'éducation sans restrictions et des rémunérations pour des conférences de la part de Shire et ViroPharma, le tout n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Aygören-Pürsün déclare avoir reçu des subventions et des rémunérations de la part de CSL Behring, Shire, ViroPharma, des rémunérations de la part de Sobi ; des subventions de la part de BioCryst n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Bernstein déclare avoir reçu des subventions et des rémunérations de la part de CSL Behring, ViroPharma, Shire, Dyax et Pharming/Santarus n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Bork déclare avoir reçu des rémunérations de la part de CSL Behring et Shire n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Caballero déclare avoir reçu des rémunérations de la part de Sobi, ViroPharma, Shire, Novartis, MSD et d'autres formes de financements de la part de Shire pour son assistance avec l'écriture de systèmes d'exploitation, et de la part de Dyax, et Shire pour son assistance avec l'écriture de documents n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Ciccardi déclare avoir reçu des rémunérations de la part de CSL Behring, ViroPharma, Shire, Dyax, Sobi, Pharming, BioCryst, Sigma Tau ; et des subventions de la part de ViroPharma, Shire et Dyax n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Craig décrit des revenus reçus pour des conférences, dont des services aux bureaux des conférenciers de ViroPharma, CSL Behring, Dyax, Merck, Novartis, Genentech et Teva ; des services de conseils avec CSL Behring, Dyax, ViroPharma, Shire et Merck ; des subventions de la part de ViroPharma, CSL Behring, Shire, Dyax, Pharming, Forrest, Genentech, Biota, GSK, Grifols, Novartis,

Sanofi Aventis et Boehringer Ingelheim; ainsi que des revenus pour la mise au point de présentations éducatives pour la Fondation Éducative du Vietnam. Le tout n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Farkas déclare avoir reçu des rémunérations de la part de Shire, Sobi, ViroPharma et CSL Behring n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Longhurst décrit des subventions, des rémunérations et un soutien éducatif de la part de CSL Behring ; des rémunérations et une collaboration pour la recherche de BioCryst ; des subventions, des rémunérations et un soutien éducatif de la part de Shire ; des rémunérations et une collaboration pour la recherche de Sobi ; des rémunérations et une collaboration pour la recherche de ViroPharma n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Zuraw déclare avoir reçu des rémunérations de la part de Shire, CSL Behring, Dyax, BioCryst, ISIS, RMEI, et WebMD n'ayant pas de liens avec cette étude.

M. Boysen déclare avoir reçu des subventions de la part de ViroPharma, Shire, Dyax et CSL Behring n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Rozita Borici-Mazi déclare avoir reçu des subventions de la part de CSL Behring ; des rémunérations de la part de ViroPharma et CSL Behring pour un comité consultatif n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Bowen déclare avoir reçu des subventions de CSL Behring pour comité consultatif et des subventions pour un comité consultatif et des voyages de la part de Shire et ViroPharma n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Dallas déclare avoir reçu des subventions pour un comité consultatif de la part de Shire n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dean ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dr Laramée ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dr Leith ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dr Mace ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dre McCusker ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dr Moote déclare avoir reçu des frais de consultation de la part de CSL Behring, ViroPharma et Grifols n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Poon déclare avoir reçu des rémunérations de ViroPharma, avoir participé à un comité consultatif avec ViroPharma et avoir participé à un comité consultatif avec CSL Behring ; avoir reçu des subventions de voyages de Shire, le tout n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Bruce Ritchie ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Dr Stark déclare avoir reçu des financements de la part de multiples industries pharmaceutiques n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dr Sussman déclare avoir reçu des honoraires pour des services de conseils de la part de Shire et CSL Behring n'ayant pas de liens avec cette étude.

Dre Wasserman déclare avoir reçu des rémunérations de la part de CSL Behring, Shire et ViroPharma n'ayant pas de liens avec cette étude.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

SB a rédigé les directives. KLR a mis au point la stratégie de recherche et établi les tableaux présentant les données probantes. Tous les auteurs ont été impliqués dans la formulation des recommandations ainsi que dans l'étude des données probantes et la détermination de leur qualité. Tous les auteurs ont lu, révisé et approuvé le manuscrit.

COORDONNÉES DES AUTEURS

Emel Aygoren-Pursun	Aygoeren-Puersuen@em.uni-frankfurt.de
Jacque Badiou	rjbadiou@hotmail.com
Jonathan Bernstein	bernstja@ucmail.uc.edu
Stephen Betschel	betschels@smh.ca
Karen Binkley	binkley@smh.ca
Konrad Bork	konrad.bork@unimedizin-mainz.de
Rozita Borici-Mazi	rb.mazi@queensu.ca
Tom Bowen	thomasjbowen@gmail.com
Henrik Boysen	h.boysen@haei.org
Teresa Caballero	Mteresa.caballero@idipaz.es
Marco Cicardi	Marco.Cicardi@unimi.it
Timothy Craig	tcraig@hmc.psu.edu
Karen Dallas	Karen.Dallas@saskatoonhealthregion.ca
John Dean	jdean@cw.bc.ca
Henriette Farkas	farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu
Jacques Hébert	hebert.j@videotron.ca
Amin Kanani	a.kanani@ubc.ca
Paul Keith	keithp@mcmaster.ca
Gina Lacuesta	glacuesta@gmail.com
Kelly Lang-Robertson	kelly.lang.robertson@effectivepractice.org
Benoît Laramée	benoitlaramée@hotmail.com
Eric Leith	es_leithmd@hotmail.com

Hilary Longhurst	Hilary.Longhurst@bartshealth.nhs.uk
Sean Mace	drmace@bellnet.ca
Christine McCusker	christine.mccusker@mcgill.ca
Bill Moote	moote@uwo.ca
Man-Chiu Poon	mcpoon@ucalgary.ca
Bruce Ritchie	britchie@ualberta.ca
Donald Stark	dstark@mail.ubc.ca
Gordon Sussman	gsussman@rogers.com
Susan Wasserman	waserman@mcmaster.ca
William Yang	wyang@yangmedicine.com
Bruce Zuraw	bzuraw@ucsd.edu

REMERCIEMENTS

NOUS REMERCIONS :

Dre Valeria Palda et Mme Jess Rogers du *Center for Effective Practice* pour leur participation en tant que facilitatrices pour la production de ces directives.

M. Peter Waite, directeur général du RCAH, pour son assistance administrative.

L'ACI qui nous a permis de reproduire le tableau 4 : Exigences relatives à la prise en charge globale pour les patients atteints d'angioœdème héréditaire.

TABLEAU 1 – RÉSULTATS DE LABORATOIRE RELATIFS À L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

	C4	Expression C1-INH	Fonction C1-INH
AOH-1	↓	↓	↓
AOH-2	↓	Normale ou ↑	↓
AOH-C1INHn — Mutation FXII	Normal	Normale	Normale
— Cause inconnue	Normal	Normale	Normale

Références [9,10]

TABLEAU 2- SOMMAIRE DES RECOMMANDATIONS

Recommandations	Qualité des données probantes et force des recommandations
Traitement des crises aiguës d'angioedème	
1. Un traitement efficace devrait être utilisé pour traiter les crises aiguës d'angioedème afin d'en réduire la durée et la sévérité.	Haute, forte
2. Le C1-INHdp est un traitement efficace en cas de crises aiguës.	Haute, forte
3. L'icatibant est un traitement efficace en cas de crises aiguës.	Haute, forte
4. L'ecallantide est un traitement efficace en cas de crises aiguës.	Haute, forte
5. Le C1-INHrh est un traitement efficace en cas de crises aiguës.	Haute, forte
6. Les androgènes atténués ne devraient pas être utilisés pour le traitement de crises aiguës.	Faible, forte
7. L'acide tranéxamique ne devrait pas être utilisé pour le traitement de crises aiguës.	Faible, forte
8. Le plasma congelé peut être utilisé pour le traitement crises aiguës si les autres traitements recommandés ne sont pas disponibles.	Faible, forte
9. En cas de crise, nous recommandons une intervention rapide afin de réduire la morbidité (Qualité des données probantes : modérée) ainsi que la mortalité (Qualité des données probantes : opinion des spécialistes).	Modérée, forte/ Opinion des spécialistes, forte
10. Tous les crises d'angioedème impliquant les voies respiratoires supérieures représentent des urgences médicales et devraient être traitées immédiatement (Qualité des données probantes : Faible). De plus, nous recommandons une évaluation cas par cas par le service des urgences (Qualité des données probantes : opinion des spécialistes).	Faible/Opinion des spécialistes, forte
Traitement aigu de l'AOH avec C1-INH normal	
11. Il existe trop peu de données probantes pour faire des recommandations à faveur ou contre l'utilisation de traitements spécifiques pour le traitement des crises chez les patients atteints d'AOH avec C1-INH normal.	Très faible/Preuves insuffisantes
Prophylaxie à court terme	
12. La prophylaxie à court terme devrait être considérée avant chaque intervention médicale, chirurgicale ou dentaire, et avant chaque situation impliquant des déclencheurs propres au patient.	Faible, forte

13. Un traitement aigu spécifique à l'AOH devrait être disponible pendant et après toute procédure.	Faible, forte
Prophylaxie à long terme pour l'AOH 1 et 2	
14. La prophylaxie à long terme peut convenir pour certains patients afin de réduire la fréquence, la durée et la sévérité des crises.	Haute, forte
15. Chez certains patients, l'utilisation d'androgènes atténués est efficace en tant que traitement de prophylaxie à long terme.	Modérée, forte
16. Chez certains patients, l'utilisation de l'inhibiteur C1 dérivé du plasma est efficace en tant que traitement de prophylaxie à long terme.	Haute, forte
17. Chez certains patients, l'utilisation d'anti-fibrinolytiques est efficace en tant que traitement de prophylaxie à long terme.	Modérée, forte
18. Il n'est pas nécessaire d'attendre l'échec d'autres traitements prophylactiques à long terme avant de considérer l'utilisation du C1-INH pour cette indication.	Opinion des spécialistes, forte
19. Il existe trop peu de données probantes pour faire des recommandations à faveur ou contre une prophylaxie à long terme pour les patients atteints d'AOH à C1-INH normal.	Très faible/ <u>Preuves insuffisantes</u>
Auto-administration	
20. Tous les patients qui sont des candidats adéquats devraient être formés à l'auto-administration de traitement spécifique à l'AOH. Si les patients ne sont pas en mesure de s'auto-administrer le traitement, des démarches devraient être prises pour garantir que ces derniers accèdent rapidement à tous les traitements appropriés.	Faible, forte
Approche relative à une thérapie individualisée	
21. La décision de commencer ou d'arrêter une prophylaxie à long terme dépend de nombreux facteurs et devrait être prise conjointement par le patient et un expert en AOH.	Opinion des spécialistes, forte
Qualité de vie	
22. Les professionnels de la santé devraient spécifiquement aborder les facteurs connus pour avoir une incidence sur la qualité de vie des patients atteints d'AOH avec ceux-ci. La gestion de l'AOH devrait avoir pour objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients.	Faible, forte
Prise en charge globale du patient	
23. La prise en charge globale des patients devrait être disponible pour tous les patients atteints d'AOH.	Faible, forte

TABLEAU 3 – TRAITEMENTS DES CRISES AIGUËS D'AOH QUI SONT SUPPORTÉS PAR DES DONNÉES PROBANTES DE HAUTE QUALITÉ

Traitement spécifique à l'AOH	24. Nom du produit et du laboratoire qui le fabrique	25. Mécanisme d'action	26. Indications d'homologation au Canada	27. Posologie	28. Effets indésirables
C1INH dérivé du plasma	Berinert® (CSL)	Remplace le CI-INH	Traitement aigu des crises	20 IU/Kg intraveineuse	Anaphylaxie/Thrombose (rare) ; Transmission d'agents infectieux (théorique)
C1INH dérivé du plasma	Cinryze® (Shire)	Remplace le CI-INH	Prophylaxie à long terme	1000 IU q3-4 jours intraveineuse	Anaphylaxie/Thrombose (rare) ; Transmission d'agents infectieux (théorique)
C1INH Recombinant	Rhucin® (Pharming)	Remplace le CI-INH	Non homologué	50 U/kg intraveineuse	Anaphylaxie (rare)
Ecallantide	Kalbitor® (Dyax)	Inhibiteur de la kallikréine plasmaticque	Non homologué	3 x 10 mg injection sous-cutanée	Anaphylaxie (peu courant)
Icatibant	Firazyr® (Shire)	Antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine	Traitement aigu des crises	30 mg injection sous-cutanée	Douleur, gonflement et prurit au point d'injection (courant) Aggravation des maladies coronaires (théorique)

TABLEAU 3. EXIGENCES RELATIVES À LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTS ATTEINTS D'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE.

Parmi les meilleurs résultats de traitements cliniques, se trouvent :

- a. Une équipe de prise en charge globale composée d'une coordinatrice aux soins infirmiers, d'un clinicien, d'un travailleur social, d'un gestionnaire de données, d'un spécialiste du contrôle de la douleur, d'un conseiller en génétique et d'un soutien administratif ;
- b. l'accès à des analyses diagnostiques spécialisées ;
- c. l'accès aux traitements à domicile ;
- d. un système électronique d'information en réseau au sujet des patients qui permet de faciliter les rappels de produits, de recueillir des données relatives aux mesures des résultats des traitements et à leurs dangers et qui facilite la participation aux études cliniques ;
- e. l'accès aux avancées cliniques dès que celles-ci sont disponibles ;
- f. l'accès à un soutien 24 heures sur 24 ;
- g. l'accès à des soins de santé conformes aux normes actuelles ; dont des cartes standardisées format portefeuilles;
- h. suivre et vérifier de façon périodique la qualité des résultats, dont les résultats bénéfiques et indésirables, grâce à une gestion des données en réseau complète et sécurisée.

Éducation des patients et des employés en ce qui concerne :

- a. Une auto-administration responsable par le patient ou sa famille (modèle de soins à domicile) avec des perfusions à auto-administrer à domicile complétées par des instructions relatives à l'administration et au soutien ;
- b. l'évolution de la cause, du diagnostic, du traitement, des résultats et du pronostic de l'AOH ;
- c. les modifications relatives à la gestion administrative de la clinique.

Un environnement favorable à la recherche, dont :

- a. L'accès, accompagné de soutien, aux études cliniques de nouveaux traitements ;
- b. l'accès, accompagné de soutien, aux recherches translationnelles ayant trait au diagnostic et au pronostic ;
- c. l'accès, accompagné de soutien, à des recherches psychologiques comme des études relatives à la qualité de vie.

Un comité de consultation ou de surveillance présent dans chaque clinique au sein duquel se trouve un représentant des groupes de patients

Référence : [9]

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de déclaration des conflits d'intérêts

Annexe 2 : Stratégie de recherche

Annexe 3 : Qualité des données probantes et forces de la recommandation

Annexe 4 : Formulaire de l'ICMJE de déclaration des conflits d'intérêts des auteurs

Fichiers supplémentaires : Tableaux de données probantes

Nom du fichier : Fichier supplémentaire 1 — Tableaux de données probantes ECA AOH

Format : Tableau Excel – xlsx

Titre : Tableaux de données probantes 1 : études clinique contrôlés randomisées

Comprend l'extraction de données, les évaluations de la qualité, les codes de référence de l'étude et les citations pour les études cliniques contrôlées randomisées.

Nom du fichier : Fichier supplémentaire 2 — Tableaux de données probantes d'études de comparaison de qualité faible

Format : Tableau Excel – xlsx

Titre : Tableaux de données probantes 2 : Études de comparaison de qualité faible

Comprend l'extraction de données, les évaluations de la qualité, les codes de référence de l'étude et les citations pour les études de comparaison de qualité faible.

ANNEXE 3 : QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES ET FORCE DE LA RECOMMANDATION

Commentaires : Les qualités des données probantes et la force de la recommandation ont été adaptées de la méthodologie GRADE ^{1,2,3}

TABLEAU 1: QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES :

Niveau de qualité	Définition
Haute	Nous sommes persuadés que l'effet réel est proche de l'effet estimé
Modéré	Nous n'avons qu'une confiance modérée en l'effet estimé : l'effet réel est probablement proche de l'effet estimé, mais il est également possible qu'il soit fondamentalement différent
Faible	La confiance que nous accordons à l'effet estimé est limitée : l'effet réel pourrait être fondamentalement différent de l'effet estimé
Très faible	La confiance que nous accordons à l'effet estimé est minime : l'effet réel est probablement fondamentalement différent de l'effet estimé
<p>Commentaires : Si aucune donnée probante n'a été trouvée dans un domaine, mais que le comité et les participants à la conférence ont déterminé qu'il était important de faire une recommandation, celle-ci a été cataloguée comme : Opinions des experts</p>	

DÉTERMINER LA QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES

Toutes les études qui n'étaient ni randomisée ni à l'aveugle ont été considérées comme étant des données probantes de faible qualité.

Toutes les études contrôlées et randomisées ont été considérées comme étant des données probantes de haute qualité qui ont ensuite été dépréciées selon les paramètres suivants :

Paramètres	Exemples de limitations	Effet sur la qualité des données probantes *
Limitations dues à la conception ou au risque de biais	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut de double insu • Défaut de randomisation 	Majorité des points restés sans réponses ou n'étant pas rapportée = dépréciation de

(outil Cochrane du risque de biais)	<ul style="list-style-type: none"> • Manque de méthodes à l'aveugle • Données incomplètes • Rapports sélectifs • Autres limitations comme un arrêt précoce 	1 niveau
Incohérence	<ul style="list-style-type: none"> • Importante variation d'effet • Résultats peu hétérogènes 	Dépréciation de 1 niveau
Résultats peu précis	<ul style="list-style-type: none"> • Petite taille de l'échantillon • Ample intervalle de confiance autour de l'effet estimé • L'étude manque de puissance 	Notée, mais pas dépréciée
Biais de publication	<ul style="list-style-type: none"> • Biais dû à d'importants financements provenant de l'industrie 	Noté, mais non déprécié (la majorité des études étaient financées par l'industrie)
Caractère indirect ou généralisation	<ul style="list-style-type: none"> • La population ou le cadre qui sont étudiés diffèrent considérablement de la population d'intérêt 	Sans objet

* Si on a déterminé que la limitation était importante, la qualité des données probantes était dépréciée de 2 niveaux

TABLEAU 2 : FORCE DE LA RECOMMANDATION :

Les recommandations pouvaient être FORTES ou FAIBLES

La force de la recommandation a été déterminée par :

1. La qualité des données probantes
 - Plus la qualité des données probantes était élevée, plus il y avait de chance qu'une recommandation forte soit accordée
2. Équilibre entre les effets bénéfiques et indésirables
 - Plus la différence entre les effets bénéfiques et indésirables était importante, plus il était probable qu'une recommandation forte soit accordée
3. Valeurs et préférences
 - Plus les valeurs et les préférences varient, ou plus il existe d'incertitudes relatives à la valeur et à la préférence, plus il était

probable qu'une recommandation faible soit accordée

4. Coût (Allocation des ressources)

- Plus les coûts d'une intervention étaient élevés (c'est-à-dire plus la consommation de ressources était grande), plus il était improbable qu'une recommandation forte soit accordée.

28)

FACTEURS CONSIDÉRÉS AU MOMENT DE CHOISIR UNE RECOMMANDATION FORTE OU FAIBLE

- Les incertitudes relatives aux estimations des avantages, des risques, des inconvénients et des coûts probables
- L'importance des résultats que le traitement entraîne
- L'ampleur de l'effet du traitement
- La précision de l'estimation de l'effet du traitement
- Le risque associé à la thérapie
- Le fardeau du traitement
- Coûts
- Valeurs variables

IMPLICATIONS D'UNE RECOMMANDATION FORTE

- Cliniciens : La majorité des patients devraient recevoir le traitement recommandé
- Patients : La majorité de patients vont désirer suivre les mesures recommandées et seule une petite proportion devrait ne pas le vouloir
- Décideurs politiques : Dans la majorité des situations, la recommandation peut être adoptée comme politique

IMPLICATIONS D'UNE RECOMMANDATION FAIBLE

- Cliniciens : Différents choix sont appropriés pour différents patients et vous devez aider chacun des patients à prendre une décision quant à la gestion de sa maladie qui soit cohérente avec ses valeurs et ses préférences
- Patients : La majorité des patients désirera suivre les mesures recommandées, mais beaucoup ne le voudront pas
- Décideurs politiques : Élaborer des politiques exigera un débat important et la participation de beaucoup de parties prenantes

ANNEXE 2 : STRATÉGIE DE RECHERCHE

STRATÉGIE DE RECHERCHE

Banque de données : Ovid MEDLINE(R) <de 1946 à la première semaine d'octobre 2013>

La recherche a été menée le 10 octobre 2013 par Kelly Lang-Robertson, MLIS

1. angioedemas, hereditary/or hereditary angioedema type iii/or « hereditary angioedema types i and ii »/(473)
2. (« hereditary angio \$ » or « inherited angio \$ » or « familial angio \$ »). mp. (1621)
3. hereditary C1-INH deficiency.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] (17)
4. or/1-3 (1682)
5. (« clinical trial » or random \$ or placebo). mp.ortu.xs. (4 184 453)
6. 4 and 5 (815)
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) (126)
8. 6 or 7 (850)
9. limit 8 to (english language and humans) (692)
10. limit 9 to (case reports or comment or editorial or letter or news) (256)
11. 9 not 10 (436)

Nltd : ce passage n'a pas été traduit afin que la recherche, qui a été faite en langue anglaise, puisse être reproduite dans son exactitude.

(Commentaires : Au stade de la révision des résumés, 20 des résultats de l'ensemble final ont été identifiés comme étant des duplicata)

PICO (POPULATION – INTERVENTION – COMPARISON – OUTCOMES [POPULATION – INTERVENTION – COMPARAISON – RÉSULTATS])

POPULATION :

- Les patients qui ont été diagnostiqués avec l'angioœdème héréditaire de type I ou de type II
- Les patients qui ont été diagnostiqués avec l'angioœdème héréditaire de type III (AOH avec fonction C1-INH normale)

INTERVENTION :

TRAITEMENTS AIGUS

- C1-INH
- C1-INHrh (Ruconest)
- Inhibiteur de la kallikréine plasmatique (ecallantide)
- Antagoniste sélectif du récepteur B2 de la bradykinine (icatibant)
- Médicaments anti-fibrinolytique (acide tranéxamique)

- Plasma traité par solvant-détergent aussi dénommé Plasma Viro-Atténué (PVA)
- Plasma frais congelé (PFC)

PROPHYLAXIE À LONG TERME

- C1-INH
- Androgènes atténués (Danazol)
- Anti-fibrinolytique (acide tranéxamique)
- C1-INHrh (Ruconest)
- Stéroïdes synthétiques (Tibolone)
- Acides epsilon-aminocaproïque (εACA)

PROPHYLAXIE À COURT TERME

- C1-INH-NF (Cinryze)
- Androgènes atténués (Danazol)
- Anti-fibrinolytique (acide tranéxamique)
- Stéroïdes anabolisants
- Plasma frais congelé (PFC)

COMPARAISON :

- Toutes, notamment :
 - Placebo
 - Traitement régulier
 - Pas d'intervention

RÉSULTATS :

- Fréquence ou sévérité des crises, ou soulagement des symptômes, dont :
 - Durée avant soulagement des symptômes (début ou résolution complète)

- Score de symptôme moyen de gravité complexe (*Mean symptom complex severity score, MSCS score*)
- Score des résultats du traitement (*Treatment outcome score, TOS*)
- Durée de la crise
- Temps pour traitement
- Rebond/rechute
- Nombre de crises (p. ex : moyenne par an ou par mois)
- QV générale

RÉFÉRENCES

1. Cicardi M, Agostoni A: **Hereditary Angioedema**. *N Engl J Med* 1996, **334**: 1666-1667.
2. Zuraw BL: **Clinical practice. Hereditary angioedema**. *N Engl J Med* 2008; **359**:1027-1036.
3. 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**: 692-697.
4. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G: **The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States 2007**. *Allergy Asthma Proc*, 2010, **31**: 511-519.
5. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L: **Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond**. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114**:S51-131.
6. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M: **Pathways for Bradykinin Formation and Inflammatory Disease**. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **109**: 195-209.
7. 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**: 145-147.
8. Tarzi MD, Hickey A, Forster 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 angioedema**. *Clin Exp Immunol* 2007; **149**:513-516.

9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, Aygoeren-Pürsün E, Craig T, Binkley K, Hebert J, Ritchie B, Bouillet L, Betschel S, Cogar D, Dean J, Devaraj R, Hamed A, Kamra P, Keith PK, Lacuesta G, Leith E, Lyons H, Mace S, Mako B, Neurath D, Poon MC, Rivard GE, Schellenberg R, Rowan D, Rowe A, Stark D, Sur S, Tsai E, Warrington R, Wasserman S, Ameratunga R, Bernstein J, Björkander J, Brosz K, Brosz J, Bygum A, Caballero T, Frank M, Fust G, Harmat G, Kanani A, Kreuz W, Levi M, Li H, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nagy I, Nielsen EW, Nordenfelt P, Reshef A, Rusicke E, Smith-Foltz S, Späth P, Varga L, Xiang ZY: **2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema.** *Allergy/Asthma Clin Immunol* 2010; **28**:6:24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.

10. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B: **HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). 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**:147–157.

11. Bork K: **Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; **9**: 280-285.

12. Bork K: **Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor.** *Immunol Allergy Clin N Am* 2013; 457-470.

13. Cicardi M: **Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group.** *Allergy* 2014;**69**: 602-616.

14. http://www.uspreventativeservicestaskforce.org/rec_answer.htm

15. Craig T: **WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema.** *World Allergy Organization Journal* 2012; **5**: 182-199.

16. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J: **GRADE guidelines 3: Rating the quality of evidence.** *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 401-6.

17. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA: **GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength.** *J Clin Epidemiol* 2013, **66**: 726-35.

18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, VistGE, LiberatiA: **Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations.** *BMJ* 2008; **336**: 1049-51.

19. Higgins JPT, Green S (Eds): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration, 2011.* Available from www.cochrane-handbook.org.

20. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M: **Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema.** *N Engl J Med* 2010;**363**:532-541.
21. Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, Li HH, Sheffer AL, Campion M: **Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema.** *N Engl J Med* 2010;**363**:523-531.
22. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K: **Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks.** *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:801-808.
23. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G: **A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1-INH concentrate in treating hereditary angioedema.** *Transfusion* 1998;**38**:540-549.
24. Levy RJ, Lumry WR, McNeil DL, Li HH, Campion M, Horn PT: **EDEMA4: a phase 3, double-blind study of subcutaneous ecallantide treatment for acute attacks of hereditary angioedema.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**:523-529.
25. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D: **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**:529-537.
26. 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**:416-422.
27. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: **Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-INH concentrate.** *N Engl J Med* 1996;**334**:1630-1634.
28. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S: **Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema.** *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:821-827.e14.
29. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J: **Nanofiltered C1-INH concentrate for treatment of hereditary angioedema.** *N Engl J Med* 2010;**363**:513-522.
30. Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, Cicardi M: **Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema.** *Allergy* 2012;**67**:123-130.
31. Donaldson VH, Rosen, FS, Bing DH, Kinin: **Generation in Hereditary Angioneurotic Edema (H.A.N.E.) Plasma,** *J AdvExp Med Biol* 1983; **156**: 183-191.

32. Horn PT, Li HH, Pullman WE: **Hypersensitivity reactions following ecallantide treatment for acute attacks of HAE.** *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**: AB163.
33. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, von Hentig N, 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**:354-360.
34. Longhurst H: **Rhucin, a recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and cerebral ischemia.** *J Curr Opin Investig Drugs* 2008;**9**: 310-323.
35. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE: **A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema.** *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:876-883.
36. 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**: 594-9.
37. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ: **Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; **98**: 383-8.
38. Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, Craig TJ: **Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1 inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks and Adv Ther** 2012; **10**: 913-22.
39. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun 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**:1987-1995.
40. 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**:1774-1784.
41. Maurer M, Parish LC: **The dermatology view of hereditary angio-oedema: practical diagnostic and management considerations.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:133-141.

42. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA: **Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks.** *Ann Allergy Immunol* 2013, **111**:211-215.
43. Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, Collins SP, Craig TJ, Lumry WR, Nowak R, Pines JM, Raja AS, Riedl M, Ward MJ, Zuraw BL, Diercks D, Hiestand B, Campbell RL, Schneider S, Sinert R: **A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department.** *J Acad Emerg Med* 2014; **21**: 469-484.
44. Bork K: **Diagnosis and treatment for hereditary angioedema with normal C1-inhibitor.** *Allergy/Asthma & Clin Immunol* 2010; **6**: 15-23.
45. 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**:129-134.
46. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY: **Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort.** *Allergy* 2010; **65**: 1331-1336.
47. Boccon-Gibod I, Bouillet L: **Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema.** *Clin Exp Immunol* 2012; **168**: 303-307.
48. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C: **Angioedema and oral contraception.** *Dermatology* 2003; **206**: 106-109.
49. 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 Endod* 2011;**112**:58-64.
50. Farkas H, Gyenyey L, Gidofalvy E, Fust 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**:404-408.
51. Jurado-Palomo J, Munoz-Caro JM, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M: **Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency.** *J Investig Allergy Clin Immunol* 2013;**23**:1-6.
52. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandras G: **Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey.** *Allergy* 2012;**67**:1586-1593.

53. Aygören-Pürsün E, Martinez Sagner 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**: 1034-9.
54. Maya, K, Nanda M., Singh U, Wilmot J, Bernstein J: **A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema.** *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2014; **113**: 198-203.
55. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM: **Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities.** *N Engl J Med* 1976; 23;**295**:1444-1448.
56. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM: **Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol.** *Ann Intern Med* 1980;**93**:809-812.
57. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF: **Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema.** *J Allergy Clin Immunol* 1981;**68**:181-187.
58. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A: **Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience.** *J Allergy Clin Immunol* 1991;**87**:768-773.
59. 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**:153-161.
60. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K: **Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema.** *Eur J Clin Invest* 2011;**41**:256-262.
61. 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**:194-196.
62. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L: **The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study.** *Eur J Clin Pharmacol* 2010;**66**:419-426.
63. 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.** *Pharmacotherapy* 2012;**32**:902-909.

64. Kalaria S, Craig T: **Assessment of hereditary angioedema treatment risks.** *Allergy Asthma Proc.* 2013;**34**:519-22.
65. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS: **Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema.** *N Engl J Med* 1972;**287**:452-454.
66. Gwynn CM: **Therapy in hereditary angioneurotic edema.** *Arch Dis Child* 1974;**49**:636-640.
67. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, Varga L, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Binkley K, Zuraw B, Davis A 3rd, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, Castaldo A, Menendez A, Nagy I, Harmat G, Bucher C, Lacuesta G, Issekutz A, Warrington R, Yang W, Dean J, Kanani A, Stark D, McCusker C, Wagner E, Rivard GE, Leith E, Tsai E, MacSween M, Lyanga J, Serushago B, Leznoff A, Wasserman S, de Serres J: **Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema.** *J Allergy Clin Immunol* 2004;**114**:629-37.
68. 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**:2. doi: 10.1186/2191-1991-3-2.
69. Riedl M: **Hereditary angioedema therapies in the United States: movement toward an international treatment consensus.** *J Clin Therapy* 2012; **34**: 623-630.
70. Craig TJ: **Recent advances in hereditary angioedema self-administration treatment: summary of an International Hereditary Angioedema Expert Meeting.** *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**161**:26-27.
71. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J: **Home management of haemophilia.** *J Hemophilia* 2004;**10**:118-33.
72. Tourangeau LM, Castaldo AJ, Davis DK, Koziol J, Christiansen SC, Zuraw BL : **Safety and efficacy of physician-supervised self-managed C1 inhibitor replacement therapy.** *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**157**:417-424.
73. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB : **The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe.** *Allergy Asthma Proc.* 2014;**35**:47-53.
74. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V : **Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment.** *PLoS ONE* 2013; **8**: e53773.

75. 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**: 147-151
76. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, Frank MM, Li HH, Lumry WR, Riedl M: **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 Practice.* 2013; **1**:458-67.
77. 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 hemophilia.** *J Hemophilia* 2001; **7**: 198-206.
78. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456>
79. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01095497>
80. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Bjorkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martinez-Saguer I, Raguet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B: **HAE international home therapy consensus document.** *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010; **6**:22.
81. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hebert J, Longhurst HJ: **Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration.** *Int Arch Allergy Immunol* 2013; **161**:3-9.
82. Huang SW: **Results of an on-line survey of patients with hereditary angioedema.** *Allergy and Asthma proceedings* 2004; **25**: 127-131.
83. Lumry WR, Castaldo AJ, Bernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT: **The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression.** *Allergy/Asthma Proc.* 2010; **5**: 407-414.
84. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J: **Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden.** *Allergy/ Asthma Proc.* 2014; **35**:185-90.
85. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB, Caballero T: **Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe.** *J Orphanet Journal of Rare Dis.* 2014; **99**: 99-105.

86. Bygum A, Aygören-Pürsün E, Caballero T, Beusterien K, Gholizadeh S, Musingarimi P, Wait S, Boysen H: **The hereditary angioedema burden of illness study in Europe (HAE-BOIS-Europe): background and methodology.** *BMC Dermatol.*2012;**12**:4.doi: 10.1186/1471-5945-12-4.
87. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, Montauban V, Finck K, Bouée S, Gompel A, Kanny G: **French National Reference Center for Hereditary Angioedema (CREAK). Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients.** *J Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**111**:290-4.
88. Prior N, Remor E, Gomez-Traseira C, Lopez-Serrano C, Cabanas R, Contreras J: **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**:82.
89. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, Gómez-Traseira C, Caminoa MJ, Gayá F, Aberer W, Barrera OM, Betschel SD, Bouillet L, Bygum A, Farkas H, Grumach A, Grivcheva-Panovska V, Levi M, Longhurst H, Malbran A, Moldovan D, Porebski G, Reshef A, Staubach P, Zanichelli A, Zhi YX, Caballero T: **IHAE-QoL: Specific Health-Related Quality Of Life (HRQoL) Questionnaire In Hereditary Angioedema Due To C1 Inhibitor Deficiency (HAE-C1INH).** *J Allergy ClinImmunol* 2014; **133**: AB33. POSTER.
90. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Bjökander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, de Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martínez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N: **C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency.** *J Allergy ClinImmunol* 2012;**129**: 308-20.