



HAL
open science

Angio-œdèmes de l'adulte et de l'enfant : mise au point en 2018

Audrey Chambelland

► **To cite this version:**

Audrey Chambelland. Angio-œdèmes de l'adulte et de l'enfant : mise au point en 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. <dumas-02049027>

HAL Id: dumas-02049027

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02049027v1>

Submitted on 26 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Angio-oedèmes de l'adulte et de l'enfant : mise au point en 2018

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Audrey CHAMBELLAND

Née le 25 mars 1989 à Nîmes (30)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe	Président
Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel	Assesseur
Monsieur le Professeur DUBUS Jean-Christophe	Assesseur
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine	Assesseur

Angio-oedèmes de l'adulte et de l'enfant : mise au point en 2018

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Audrey CHAMBELLAND

Née le 25 mars 1989 à Nîmes (30)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE & VÉNÉRÉOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe	Président
Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel	Assesseur
Monsieur le Professeur DUBUS Jean-Christophe	Assesseur
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

*A mon Maître et Président du Jury,
Monsieur le Professeur Philippe BERBIS.*

Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury.

J'ai eu l'occasion au cours de ces quatre années d'internat d'apprécier vos qualités humaines ainsi que l'étendue de votre savoir médical, toujours transmis avec beaucoup de pédagogie. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon parcours et je vous suis reconnaissante de votre disponibilité et de votre aide dans la rédaction de cette thèse.

J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez en me permettant de poursuivre ma carrière dans votre service hospitalo-universitaire.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma vive reconnaissance et de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE.

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger dans ce jury. Je vous adresse ma profonde reconnaissance pour tout l'enseignement dermatologique que vous m'avez transmis, pour votre dynamisme et votre rigueur dans le travail. Veuillez recevoir ici l'expression de toute ma considération et de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS.

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. En espérant une collaboration future sur les cas de dermato-pédiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma considération.

A Monsieur le Professeur Pascal ROSSI.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir ma profonde gratitude pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à la Dermatologie.

Au Docteur Marie-Christine KOEPEL.

Je vous remercie pour l'intérêt et le temps que vous avez consacré à la relecture de cette thèse. Je vous suis également reconnaissante pour les connaissances dermatologiques, ainsi que la rigueur et le sens clinique que vous m'avez inculquée au cours de mes deux semestres dans le service. Je suis ravie de pouvoir continuer encore pendant deux années à vos côtés.

En espérant partager d'autres lectures que celle de cette thèse...

A nos Maîtres et Professeurs dans les hôpitaux :

Madame le Professeur Marie-Aleth RICHARD
Monsieur le Professeur Jean-Jacques GROB
Monsieur le Professeur Jean-Philippe LACOUR
Monsieur le Professeur Thierry PASSERON
Madame le Professeur Caroline GAUDY
Monsieur le Professeur Patrice VIENS
Monsieur le Professeur Stéphane GARCIA

A nos Maîtres dans les hôpitaux :

Au Docteur Brigitte LAGRANGE
Au Docteur Michèle SANCHEZ
Au Docteur Christine CHIAVERINI
Au Docteur Nathalie BONNET
Au Docteur Olivier DEVANT
Au Docteur Sandrine MONESTIER
Au Docteur Sylvie HESSE
Au Docteur Stéphanie MALLET
Au Docteur Anne-Marie COLLET VILLETTE
Au Docteur Anne MADROSZYCK
Au Docteur Jean-Pascal BUONO
Au Docteur Nicolas MACAGNO
Au Docteur Lucile ANDRAC
Au Docteur Marion CARMASSI

A ceux qui m'ont aidé et soutenu dans cette thèse :

Dr Stéphane GAYET pour m'avoir permis d'assister à ses consultations ainsi que pour ses conseils avisés bibliographiques et dans la relecture des documents.

Pr Ludovic MARTIN, et son IDE d'éducation thérapeutique Mme Hélène Humeau, pour m'avoir transmis l'ensemble du programme EduCREAK mis au point à Angers et en «avant-première» le poster à ce propos présenté au «18th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Dermatology; 7 - 9th June 2018, London».

Dr Pierre-Yves JEANDEL, et son IDE d'éducation thérapeutique Mme Patricia Minasi, pour l'ensemble de la documentation fournie. Je n'ai malheureusement pas eu le temps d'assister à ses consultations à Nice.

A mes Chefs de Cliniques et Assistantes :

A Safia, Nausicaa et Cécilia : un grand merci pour mes débuts en Dermatologie, vous avez fait penché la balance du bon côté.

A Yasmine, Emilie, Stéphanie et Astrid : c'était un semestre au top ! Vous allez être dure à égaler.

A Jessica, Manue, Mickaël et Doris : ravie de rejoindre la team, pour toi Manue je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans ta vie future.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagné au cours de ces 4 années d'internat que ce soit à Marseille, Avignon ou Nice.

Et plus particulièrement à l'ensemble du service de Dermatologie de l'Hôpital Nord :

- à la consult : Angèle, Christiane, Lisa et maintenant Nora
- aux secrétaires : Nathalie, Bernadette, Anne-Sophie, Hélène et Annie-Claude
- à toute l'équipe de l'hospit (que je ne citerais pas car j'ai trop peur d'oublier un prénom...)
- au bloc : Christine et Sherazade
- à l'hdj, bien qu'un peu éloigné...

A mes co-internes et amis :

A ceux rencontrés dans un service de dermato: Céline, Paola, Sarah, Maxime A, Mathilde, Claudie, Sarah, Claire, Manon, Gabriel, Léa, Hélène, Laura, Quentin, Lucile.

Et ceux avec qui je n'ai pas encore eu la chance de bosser : Maxime G un grand merci pour tes photos ! Laurène, Gladys, Marie, Jiliana, Florent, Alexis, Antoine, Madeleine, Bérangère, Shannon, Laurie.

Aux anapaths : Alexandre, Anaïs, Marie, Nicolas.

Aux oncos : Agathe, Amir, Brice, Lisa, Julien, Laurys, Marine.

A mes co-internes niçois : Marine, Sophie, Margaux, Azzam, Pierre-Michel, Ahmad, Mohamed.

Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite.

A tous mes amis :

Aux nîmoises : Sabrina, Farah, Amandine et Edwige : mes plus vieilles amies! C'est toujours avec la même joie que je vous retrouve.

Aux montpelliérains : aux filles Alphane, Julie, Charlyne, Anso, Marie, Wassima, Audrey, Amandine, Laura, Claire pour leur amitié sans failles depuis toutes ces années. Trop de bons souvenirs avec vous et pleins de nouveaux à venir.

Et à ceux que je n'oublie pas et que j'espère bien revoir un jour : Yohanan et Clothilde, Thomas, Laurent, Boramy, Sultane, Camille, Elisabeth, Fanny.

Aux marseillaises Virginie, Sabine, Manue, Marion, Chloé sans qui il aurait été difficile de surmonter mes 6 premiers mois à Marseille. A toutes nos soirées et moments de rire, jeux et complicités. Aux amitiés qui se sont ensuite créées : Coralie P. pas que le temps d'un hdj..., Coralie R. et ses anecdotes cocasses. Je ne pensais pas dire un jour que j'ai hâte de rentrer à Marseille mais grâce à vous je le pense aujourd'hui.

A mes avignonaises Marie, Morgane et Charline : 6 mois hors du temps. 3 ans plus tard : les choses ont bien changé mais notre amitié est intacte.

Aux niçois : à toute la team de l'internat de l'Archet pour ces derniers 6 mois qui auraient été beaucoup moins sympa sans vous, à Aurélie pour m'avoir fait découvrir Nice et ses environs, une amitié qui va perdurer car Toulon ce n'est pas si loin ;-), et à Alexandra à qui

je souhaite beaucoup de chance dans sa nouvelle vie parisienne et qui j'espère reviendra faire du snorkelling avec moi dans le sud.

A toute ma famille :

A mes parents, merci de votre soutien indéfectible, de vos sacrifices et d'avoir toujours cru en moi : je n'aurais jamais pu en arriver là sans vous ! La petite dernière a enfin fini ;-) J'ai de la chance de vous avoir pour moi, quoi que je fasse et quoi que j'entreprenne.

Maman, toi qui m'as supporté même quand je n'étais pas tendre, merci de ton dévouement tout au long de mes études, de la P1 jusqu'à cette relecture finale!

Papa pour sa force tranquille et ses petits gestes attentionnés.

Même si les déclarations sont rares entre nous, je vous aime tous les deux.

A mes soeurs, Caroline et Aurélie, pour tous nos souvenirs d'enfance et les bons moments partagés passés et à venir. Trop rares les occasions sont de se retrouver, dispatcher comme on l'est...

A mes beaux-frères, Florian et Hervé, merci de rendre mes soeurs heureuses.

A mes nièces Anaïs, Maëlle et Chloé pour tous vos sourires, rires et jeux. Hâte de pouvoir un peu plus profiter de vous.

A ma grand-mère Pierrette, pour ta confiance et ton amour, en espérant que j'aurais maintenant un peu plus de temps pour venir te voir.

A ma grand-mère Georgette, pour ta confiance et ton amour, et à qui j'espère je pourrais montrer avec fierté des photos de ce moment tellement attendu.

A Muriel et Jean-Claude, Patricia, Maguy et Roland, Ginette et Jean-Claude, René pour votre soutien durant toutes ces années. Maguy et Roland, merci de m'avoir accueilli à Lyon à de multiples reprises pour mon DU.

A mes cousins et cousines, et à ceux qui sont toujours là pour moi et qui m'ont soutenue de près ou de loin.

A vous tous un grand merci!

TABLE DES MATIERES

Résumé	9
Summary	10
1. Introduction	11
2. Données générales	12
2.1 Sur le plan clinique	12
2.2 Sur le plan anatomopathologique	13
2.3 Classification	13
2.4 Démarche diagnostique commune	14
3. Epidémiologie	15
4. Angio-oedèmes histaminiques	16
4. 1 Caractéristiques cliniques	17
4. 2 Physiopathologie	18
4.2.1 Mécanisme d'activation immunologique	19
4.2.2 Mécanisme d'activation non immunologique	20
4.2.3 Activation du mastocyte : les trois phases	20
4. 3 Classification des angio-oedèmes histaminiques	22
4.3.1 Angio-oedème histaminique aigu	23
4.3.1.1 Angio-oedème histaminique aigu IgE-médiée = allergique	23
4.3.1.2 Angio-oedème histaminique aigu non IgE-médiée = non allergique	25
4.3.1.3 Prise en charge diagnostique des angio-oedèmes histaminiques aigus	26
4.3.2 Angio-oedème histaminique chronique	26
4.3.2.1 Angio-oedème histaminique chronique spontané	27
a) Angio-oedème histaminique chronique idiopathique	27

b) Angio-oedème histaminique chronique auto-immun	28
4.3.2.2 Angio-oedème histaminique chronique inductible	30
4.3.2.3 Les scores d'activités et questionnaires de qualité de vie	31
4.4 Particularités chez l'enfant	31
4.4.1 L'urticaire aiguë	31
4.4.2 L'urticaire chronique spontanée	33
4.4.3 L'urticaire physique	33

5. Angio-oedèmes à bradykinine34

5.1 Physiopathologie des angio-oedèmes à bradykinine	34
5.1.1 Synthèse et dégradation de la bradykinine	34
5.1.2 Rôle du C1-inhibiteur dans la régulation du métabolisme de la bradykinine	35
5.2 Classification et caractéristiques des angio-oedèmes à bradykinine	36
5.2.1 Les angio-oedèmes par déficit en C1-inhibiteur	36
5.2.1.1 Les angio-oedèmes héréditaires de types 1 et 2	37
5.2.1.2 Les angio-oedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur	38
5.2.2 Les angio-oedèmes sans déficit en C1-inhibiteur	39
5.2.2.1 L'angio-oedème héréditaire de type 3	40
5.2.2.2 Les angio-oedèmes acquis, sans déficit en C1-inhibiteur (médicamenteux)	41
a) Angio-oedèmes par baisse de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	41
b) Angio-oedèmes par baisse de l'activité de la dipeptidyl-peptidase IV (DPPIV)	41
c) Autres médicaments inducteurs	42
5.3 Méthodes de dosages diagnostiques dans les angio-oedèmes à bradykinine	42
5.3.1. Exploration du C1-inhibiteur	45
5.3.1.1 Dosage pondéral du C1-inhibiteur	45
5.3.1.2 Dosage fonctionnel du C1-inhibiteur	45
5.3.1.3 Détermination des formes circulantes du C1-inhibiteur par immunoblot	45

5.3.1.4 Recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur	46
5.3.2 Autres explorations de la voie du complément	46
5.3.2.1 Dosage du C1q	46
5.3.2.2 Dosage du C4	46
5.3.2.3 Dosage du C2, C3, CH50	47
5.3.3 Autres explorations du métabolisme des kinines	47
5.3.3.1 Exploration de la formation de bradykinine	47
5.3.3.2 Explorations des kininases	48
5.3.4 Exploration génétique	49
5.3.4.1 Angio-oedèmes héréditaires de types 1 et 2	50
5.3.4.2 Angio-oedème héréditaire de type 3	50
5.3.4.3 Autres recherches génétiques	50
5.3.5 Particularités chez l'enfant	50
5.3.6 Tableau récapitulatif de l'interprétation des résultats	51

6. Angio-oedème non-histaminergique et sans déficit en C1-inhibiteur dit sporadique idiopathique52

7. Distinction clinique entre angio-oedème histaminique et bradykinique53

8. Arbre décisionnel diagnostique devant un angio-oedème54

9. Diagnostic différentiel56

9.1 Oedème généralisé	57
9.2 Oedème localisé	57
9.2.1 Oedème localisé inflammatoire	57
9.2.1.1 Oedème localisé inflammatoire aigu	57

9.2.1.2 Oedème localisé inflammatoire subaigu	58
9.2.2 Oedème localisé non inflammatoire	58
9.3 Le syndrome de Gleich	59
10. Prise en charge thérapeutique	60
10. 1 Prise en charge thérapeutique des angio-oedèmes histaminiques	60
10.1.1 Présentation des différents traitements disponibles en France et mode d'action	60
10.1.1.1 Les antihistaminiques	60
10.1.1.2 L'omalizumab	61
10.1.1.3 La ciclosporine	62
10.1.1.4 L'adrénaline	63
10.1.2 Traitement de l'angio-oedème histaminique	64
10.1.2.1 Chez l'adulte	64
10.1.2.1.1 Traitement d'un angio-oedème aigu	64
10.1.2.1.2 Traitement des angio-oedèmes chroniques	65
a) Traitement des angio-oedèmes chroniques spontanés	65
b) Traitement des angio-oedèmes chroniques inductibles	67
c) Perspectives thérapeutiques	68
10.1.2.2 Chez l'enfant	69
a) Traitement d'un angio-oedème aigu	69
b) Traitement des angio-oedèmes chroniques	69
10.1.2.3 Chez la femme enceinte	70
10.2 Prise en charge thérapeutique des angio-oedèmes à bradykinine	71
10.2.1 Présentations des différents traitements disponibles en France et mode d'action	71
10.2.1.1 Les concentrés en C1-inhibiteur	71
10.2.1.2 Antagoniste des récepteurs de la bradykinine de type 2	72
10.2.1.3 Stéroïde androgène atténué	72
10.2.1.4 Anti-fibrinolytique	73

10.2.1.5 Macro-progestatif	74
10.2.2 Traitement des angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2	74
10.2.2.1 Chez l'adulte	74
a) Traitement à la demande de la crise	74
b) Traitement prophylactique des crises à court terme	75
c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond	76
10.2.2.2 Chez l'enfant	77
a) Traitement à la demande de la crise	77
b) Traitement prophylactique des crises à court terme	77
c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond	78
10.2.2.3 Chez la femme enceinte	78
a) Traitement à la demande de la crise	79
b) Traitement prophylactique des crises à court terme	79
c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond	80
10.2.3 Traitement des autres angio-oedèmes à bradykinine	80
10.2.3.1 Angio-oedème héréditaire de type 3	80
a) Traitement de la crise	80
b) Traitement prophylactique à court terme	81
c) Traitement prophylactique à long terme	81
10.2.3.2 Angio-oedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur (type 1 et 2)	82
a) Traitement de la crise	82
b) Traitement prophylactique à court terme	82
c) Traitement prophylactique à long terme	82
10.2.3.3 Angio-oedème médicamenteux	83
a) Traitement de la crise	83
b) Traitement prophylactique	84

10.2.4 Perspectives thérapeutiques	86
10.2.5 Angio-oedème sporadique idiopathique	87
10.2.5.1 Traitement de la crise	87
10.2.5.2 Traitement prophylactique à court terme	87
10.2.5.3 Traitement prophylactique à long terme	87
10.3 Conduite à tenir face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences	88
10.3.1 Face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences adultes	88
10.3.2 Face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences pédiatriques	92

11. Mesures associées à la prise en charge

thérapeutique92

11.1 Calendrier vaccinal	92
11.2 Contraception hormonale et traitements hormonaux substitutifs	93
11.3 Scores d'activités et questionnaires de qualité de vie	94
11.4 Prise en charge psychologique et associative	94
11.5 Education thérapeutique	95
11.6 Plan personnalisé de soin	98
11.6.1 Trousse d'urgence	98
11.6.2 Carte patient	99
11.6.3 Projet d'accueil individualisé	99
11.7 Suivi	100
11.8 Couverture sociale	101

12. Dossier patient101

13. Discussion101

14. Conclusion103

Références bibliographiques.....	104
Annexe 1 : Tests de provocation de l'urticaire chronique inductible	123
Annexe 2 : Score d'activité de l'angio-oedème (AAS)	124
Annexe 3 : score d'activité de l'urticaire sur 7 jours (UAS 7)	125
Annexe 4 : Test de contrôle de l'urticaire (UCT)	126
Annexe 5 : Questionnaire de qualité de vie : Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)	127
Annexe 6 : Questionnaire de qualité de vie de l'urticaire chronique (CU-Q2oL).....	129
Annexe 7 : Fiche information patient souffrant d'angio-oedème histaminique	131
Annexe 7 bis : Fiche information patient souffrant d'angio-oedème à bradykinine	134
Annexe 8 : trousse d'urgence angio-oedème à bradykinine	136

Annexe 9 : trousse d'urgence allergie	138
Annexe 10 : carte patient souffrant d'angio-oedème héréditaire (selon le CREAK)	141
Annexe 11 : carte patient souffrant d'angio-oedème histaminergique IgE médiée	142
Annexe 12 : Projet d'accueil individualisé, selon le formulaire téléchargeable sur le site de l'Académie Aix-Marseille	143
Annexe 13 : Dossier patient	150
Annexe 14 : lettre d'information médecin traitant, angio-oedème histaminique	155
Annexe 14 bis : lettre information médecin traitant, angio-oedème bradykinique	156

Résumé

Introduction : L'angio-oedème est une pathologie fréquente, caractérisée par un gonflement des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux, localisé et transitoire. Trois mécanismes étiologiques peuvent être à l'origine de sa constitution : histaminique, bradykinique et idiopathique (intrication des deux mécanismes).

L'objectif principal, de ce travail de revue de littérature, est de synthétiser dans un référentiel les multiples données et actualisations récentes concernant les angio-oedèmes, tous mécanismes confondus.

L'objectif secondaire est la constitution d'un dossier patient standardisé afin de simplifier la prise en charge lors de sa consultation dans notre service hospitalier.

Matériels et méthodes : Il a été sélectionné des articles scientifiques récents, issus de recherches sur Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library et de revues spécialisées.

Résultats : 208 références ont été colligées.

Si l'angio-oedème est un symptôme commun à différentes étiologies, ses caractéristiques cliniques et les signes associés permettent une orientation diagnostique quant au mécanisme à l'origine de sa constitution. Les plus fréquents sont histaminiques, non IgE-médiée, bénins et souvent associés à une urticaire. Les angio-oedèmes par anaphylaxie et les angio-oedèmes à bradykinine sont rares mais potentiellement graves, l'atteinte des voies aériennes supérieures pouvant entraîner un décès par asphyxie. La suspicion clinique de ces deux derniers mécanismes nécessitera des examens biologiques complémentaires pour confirmation.

Le traitement des angio-oedèmes repose sur le traitement aiguë de la crise et la mise en place d'un traitement de fond en cas de crises récidivantes et invalidantes. Des mesures associées à ce traitement médicamenteux sont également primordiales, l'éducation thérapeutique étant au premier plan.

Conclusion : Les angio-oedèmes sont des pathologies fréquentes, et dans de rares cas graves, nécessitant une prise en charge adaptée par des soignants formés.

Mots clés : angio-oedème ; histamine ; bradykinine ; urticaire ; anaphylaxie

Summary

Introduction : Angioedema is a common pathology, characterized by swelling of subcutaneous or mucosal tissues, localized and transient. It can be classified by the underlying mechanism: histaminergic, bradykinin and idiopathic (unknown mechanism probably histaminergic and bradykinin-mediated).

The main purpose of this review is to synthesize recent data and updates on angioedema.

The secondary purpose is to draw up a standardized patient file in order to facilitate patient's care throughout consultation in our hospital department.

Materials and methods : Selected recent scientific articles published from Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library and specialized journals.

Results : 208 references were compiled. If angioedema is a common symptom from multiple etiologies, its clinical features and associated signs lead to diagnostic direction on the causal mechanism. The most common are histamine, non-IgE-mediated, benign and often associated with urticaria. Angioedema due to anaphylaxis and angioedema due to bradykinin are rare but the upper airways damage could lead to death by asphyxiation. Clinical suspicion of the last two mechanisms would require additional biological tests for confirmation.

Treatment of angioedema is based on acute treatment and the setting up of basic treatment in case of recurrent and disabling crises. Measures associated with this treatment are also essential, therapeutic education being at the forefront.

Conclusion : Angioedema is a frequent pathology, only serious in rare cases, which requires an adapted care by trained medical staff.

Keywords : angioedema ; histamine ; bradykinin ; urticaria ; anaphylaxis

1. Introduction

L'angio-oedème est un oedème localisé et transitoire du tissu sous-cutané ou sous-muqueux. Il est un motif de consultation fréquent dans les services d'accueil des urgences (108 000 consultations/an aux Etats-Unis [1]) et de spécialités (Dermatologie et Médecine Interne). Bien que rare, l'atteinte des voies aériennes supérieures est potentiellement sévère, du fait du risque de détresse respiratoire avec menace du pronostic vital.

La première description médicale remonte à 1586, par Marcello Donati, qui mentionnait dans son traité « De medica historia Mirabili», un jeune patient ayant présenté un angio-oedème des lèvres associé à une éruption de papules urticariennes, à la suite d'une ingestion d'œufs [2].

Ce n'est ensuite qu'en 1882 qu'un médecin allemand, Heinrich Ireanus Quincke, décrit le syndrome clinique complet dans une publication allemande, à propos d'une série de 14 cas [3]. L'expression «oedème de Quincke» reste encore couramment utilisée de nos jours pour nommer les angio-oedèmes à médiation histaminique de la face.

Trois ans plus tard, en 1885, le terme «oedème angioneurotique» a été proposé par Paul Strübing [4], soulignant un lien potentiel entre le système nerveux et le processus de formation de l'oedème. L'oedème était supposé être dû à des phénomènes vasomoteurs à l'origine d'une dilatation des capillaires avec augmentation de leur perméabilité [5].

Les connaissances physiopathologiques et génétiques ont fortement progressé ces 50 dernières années, faisant évoluer la terminologie et la classification, distinguant essentiellement les angio-oedèmes d'origine histaminique et les angio-oedèmes d'origine bradykinique. Ces avancées physiopathologiques ont également permis l'essor de nouvelles thérapeutiques.

Une littérature abondante résulte de ces travaux de recherche, avec de nombreuses actualisations récentes. Il y avait donc une nécessité de synthèse sur ce phénomène fréquent et potentiellement grave qu'est l'angio-oedème.

Cette synthèse s'attachera dans un premier temps à définir les connaissances actuelles sur les angio-oedèmes histaminiques et bradykiniques, leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques, leurs mécanismes physiopathologiques respectifs et étiologiques.

Dans un second temps nous ferons le point sur les moyens thérapeutiques actuellement à disposition et leurs indications.

Cette étude nous amènera à la constitution d'un dossier patient, afin d'aider à la prise en charge d'un malade se présentant avec un angio-oedème, ou une histoire d'angio-oedème récidivant, au sein de notre structure hospitalière et pour faciliter la coordination des soins avec la médecine de ville.

Enfin, nous discuterons des forces et faiblesses de notre travail.

2. Données générales

2.1 Sur le plan clinique

L'angio-oedème est un oedème des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux, de couleur peau normale, ou discrètement rosée, de consistance variable, non prurigineux.

Il peut être associé à une sensation de tension sous-cutanée, voire de douleur ou de brûlure.

Il disparaît sans séquelle mais peut récidiver. Sa durée est généralement de plusieurs heures pour l'angio-oedème histaminique à plusieurs jours pour l'angio-oedème à bradykinine.

Toutes les localisations peuvent se rencontrer. Cependant l'angio-oedème atteint préférentiellement les zones où le tégument est distensible c'est à dire la face, les extrémités, les organes génitaux externes, et les muqueuses (figure 1).



Figure 1 : angio-oedème de la lèvre supérieure

2.2 Sur le plan anatomopathologique

Microscopiquement, l'angio-oedème est constitué d'un œdème interstitiel dermique profond et/ou hypodermique associé à un discret infiltrat périvasculaire de lymphocytes et rares neutrophiles et éosinophiles [6].

2.3 Classification

Les angio-oedèmes se répartissent en trois groupes selon le mécanisme à l'origine de leur apparition (tableau 1) :

- histaminergique ou histaminique, lié à une activation mastocytaire (IgE médiée dans le cadre d'une allergie, ou non-IgE médiée),
- bradykinique, lié à une accumulation de bradykinine (par synthèse accrue ou défaut de sa dégradation),
- de mécanisme inconnu.

Bradykinique				Histaminique		Mécanisme inconnu
Déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1- inhibiteur		C1-inhibiteur normal		IgE médiée	Non IgE médiée	
héréditaire	acquis	héréditaire	acquis			
type 1 et 2	type 1 et 2	type 3	médicamenteux	avec signe d'anaphy- laxie	sans signe d'anaphy- laxie (aigu et chronique spontané/ inductible)	idiopathique

Tableau 1: Classification des angio-oedèmes (d'après Maurer et al, 2018 [7]).

Dans les trois cas, l'oedème est consécutif à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire induites soit par des médiateurs vasoactifs libérés par les mastocytes (comme l'histamine), soit par la bradykinine, soit par l'association des deux.

2.4 Démarche diagnostique commune

La démarche diagnostique repose sur l'anamnèse et l'examen clinique +/- complétés par des examens paracliniques.

Les objectifs principaux de cette démarche sont : d'orienter sur le mécanisme étiologique, d'exclure les diagnostics différentiels, d'identifier les facteurs déclenchants potentiels, d'évaluer l'activité, l'impact et le contrôle de la maladie [6].

L'interrogatoire doit établir une anamnèse précise des circonstances de survenue de l'angio-oedème et doit rechercher les facteurs déclenchants potentiels (le délai de survenue de l'angio-oedème par rapport au facteur déclenchant est habituellement inférieur à deux heures).

Les informations à rechercher sont [6] :

- la date de début des symptômes
- la fréquence et durée des crises, la localisation
- l'association à une urticaire superficielle ou à un érythème réticulé

- les autres symptômes associés : douleurs abdominales, articulaires, fièvre
- l'horaire de survenue des crises dans la journée, les week-ends et en période de vacances
- les évènements récents : stress, infection, introduction médicamenteuse
- des crises induites par le frottement des vêtements / le port d'un sac ou les marches longues / le froid / le chaud / le changement de température / l'eau / l'exercice physique / certains aliments / une prise médicamenteuse
- les antécédents d'allergies, le terrain atopique, une maladie de système
- la vie socio-professionnelle, les loisirs
- les antécédents familiaux d'angio-oedèmes, d'atopie
- les médicaments habituels
- les antécédents de séjour / voyage à l'étranger
- les traitements antérieurs et la réponse thérapeutique
- les investigations antérieures et leurs résultats

L'examen clinique permet de poser le diagnostic clinique d'angio-oedème. Il recherche d'autres signes dermatologiques (urticaire superficielle, erythema marginatum, manifestations lupiques), des signes de gravité (localisation de l'angio-oedème, signes d'anaphylaxie), des éléments orientant sur une pathologie systémique (hépatosplénomégalie dans le cadre d'une lymphome, arthrite, fièvre) ou sur un diagnostic différentiel.

3. Epidémiologie

L'incidence annuelle de l'angio-oedème dans la population générale est estimée à 0,05 % [8].

Concernant les angio-oedèmes histaminiques, il est difficile d'en juger la prévalence exacte.

Il a été estimé que la prévalence vie-entière de tous les types d'urticaire est de 8,8% à 10,8% [9, 10].

L'urticaire chronique concerne environ 0,5% de la population générale [9, 10]. Parmi ces patients, 40% ont à la fois des manifestations d'urticaire superficielle et d'angio-

oedème et seulement 10 à 20% des patients ont des angio-oedèmes récurrents sans urticaire superficielle associée. L'urticaire physique représenterait 20% des urticaires chroniques [9, 10].

Il existe une prédominance féminine à l'urticaire. L'âge moyen de survenue est entre 35 et 39 ans [9, 10].

Concernant les angio-oedèmes bradykiniques, il était classiquement rapporté une prévalence de 1 pour 50 000 personnes [11]. Une revue systématique de la littérature a récemment permis d'affiner cette prévalence ; elle a été estimée à 1 pour 67 000 personnes [12]. Plus de 90% sont des angio-oedèmes héréditaires et moins de 10% des angio-oedèmes acquis [13,14].

Il n'y a pas de prédominance d'ethnie ni de sexe.

L'âge moyen de début des symptômes dans les angio-oedèmes héréditaires est de 10 ans (variation de 4,4 à 18 ans) [15]. Les angio-oedèmes acquis débutent généralement entre 30 et 40 ans.

La prévalence annuelle, de survenue d'angio-oedèmes sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), a été estimée entre 0,4 à 1 pour 10 000 patients d'après une étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007), portant sur des adultes âgés de 18 à 74 ans, vivant en France métropolitaine [12, 16]. Cette prévalence est 5 fois plus importante dans la population afro-américaine [17, 18]. L'angio-oedème sous IEC représente 17 à 30% des angio-oedèmes traités aux urgences et sa fréquence est en augmentation [19].

Concernant l'angio-oedème idiopathique, non histaminique et sans déficit en C1 inhibiteur, il y aurait une prévalence plus importante chez l'homme, avec un sexe ratio de 1,35 dans une série de cas italienne et de 1,5 dans une série de cas française [20]. L'âge de début des symptômes est compris entre 36 et 42 ans [20].

4. Angio-oedèmes histaminiques

La principale cause d'angio-oedème est histaminique, par activation mastocytaire IgE dépendante (allergie), ou non IgE dépendante [21 - 23].

4. 1 Caractéristiques cliniques

L'angio-oedème histaminique est assimilable à l'urticaire : il est la manifestation clinique d'une urticaire profonde touchant l'hypoderme ou le derme profond [6, 21]. Il est fréquemment associé à une urticaire superficielle (figures 2 et 3). Il est d'installation soudaine et de durée brève, en règle générale moins de 24 h. Certains épisodes ont été décrits comme perdurant jusqu'à 72 h.

Un angio-oedème présent dès le réveil serait plus en faveur d'un mécanisme histaminique.



Figure 2 : Urticaire superficielle.



Figure 3 : Urticaire superficielle.

4. 2 Physiopathologie

La constitution d'un angio-oedème histaminique fait intervenir de multiples intervenants :

- cellulaires (principalement le mastocyte),
- des voies de signalisations intracellulaires,
- des systèmes enzymatiques,
- des cytokines et chimiokines [22 - 24].

On distingue deux types de mécanismes aboutissant à une activation mastocytaire : immunologique et non immunologique.

4.2.1 Mécanisme d'activation immunologique

L'activation des mastocytes se fait par des effecteurs de l'immunité adaptative : anticorps de type IgE (hypersensibilité de type I), IgG (hypersensibilité de type II), complexes immuns circulants (hypersensibilité de type III) ou via les lymphocytes T (hypersensibilité de type IV) [22 - 25].

L'hypersensibilité de type I de Gell et Coombs nécessite une sensibilisation préalable auprès d'un allergène qui va aboutir à la synthèse d'IgE spécifiques. Les IgE se fixent aux mastocytes par un récepteur de forte affinité situé à leurs surfaces (FcεRI). Cette phase est cliniquement asymptomatique. Lors du deuxième contact avec l'allergène, l'interaction entre celui-ci et les IgE spécifiques fixées au FcεRI, entraîne une activation des voies de signalisations intracellulaires aboutissant à la dégranulation du mastocyte [25].

L'hypersensibilité de type II de Gell et Coombs fait intervenir des auto-anticorps de type IgG (IgG1 et IgG3) qui agissent contre la sous unité α du récepteur FcεRI, ou plus rarement contre les IgE (IgG anti-IgE). Ces auto-anticorps entraînent la dégranulation des mastocytes et, en association avec le système du complément (C3a et C5a), des basophiles. L'hypersensibilité de type II de Gell et Coombs fait intervenir des auto-anticorps de type IgG (IgG1 et IgG3) qui agissent contre la sous unité α du récepteur FcεRI, ou plus rarement contre les IgE (IgG anti-IgE). Ces auto-anticorps entraînent la dégranulation des mastocytes et, en association avec le système du complément (C3a et C5a), des basophiles [26, 27].

L'hypersensibilité de type III de Gell et Coombs est due à des complexes immuns constitués d'un antigène lié à son anticorps (IgG ou IgM). Ces complexes immuns circulants, en se fixant à la paroi des vaisseaux, conduisent à une activation du système du complément et à la libération de C3a et C5a. Ces facteurs entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire directement ou indirectement par dégranulation mastocytaire [22 - 25].

L'hypersensibilité de type IV de Gell et Coombs est retardée, à médiation cellulaire, faisant intervenir principalement les lymphocytes T, elle nécessite un délai de 24 à 72 h après réintroduction de l'allergène [24].

4.2.2 Mécanisme d'activation non immunologique

C'est l'immunité innée qui est mise en jeu, avec des effecteurs qui agissent sur des récepteurs membranaires présents à la surface du mastocyte conduisant à son activation [22 - 25] :

- récepteurs du complément (C3a et C5a principalement)
- récepteurs de cytokines et chimiokines
- récepteurs stimulés par le froid ou la chaleur
- récepteurs aux neuropeptides (exemple acétylcholine en cas d'urticaire cholinergique)
- toll-like récepteurs (TLR) ayant pour effecteurs des micro-organismes
- récepteurs activés par certaines voies de la coagulation (thrombine et facteur VIIa agissant sur des proteinase activated receptors) [28].

Par ailleurs certaines substances interviennent directement sur les voies de signalisation intracellulaires à l'intérieur du mastocyte entraînant son activation [22 - 25], comme des médicaments ou aliments histamino-libérateurs.

4.2.3 Activation du mastocyte : les trois phases

L'activation du mastocyte conduit à trois phénomènes biologiques [22 - 25] :

- une dégranulation immédiate, avec un relargage de médiateurs préformés, présents dans les granules cytoplasmiques du mastocyte : histamine, sérotonine, héparine, enzymes protéolytiques ou protéases (comme la tryptase), cytokines (protéoglycanes, interleukine, tumor necrosis factor (TNF α)).

L'histamine est le principal acteur de l'amorce de l'inflammation. Son action sur les récepteurs H1 cutanés est à l'origine d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire donnant l'angio-oedème. Son action est courte, de quelques minutes, relayée par les autres médiateurs.

- une phase intermédiaire, survenant 3 à 6 h après l'activation initiale du mastocyte et mettant en jeu deux voies de signalisation : la voie des cyclo-oxygénases (COX) conduisant à la synthèse de prostaglandines (vasodilatatrices) et la voie de la lipo-oxygénase conduisant à la synthèse de leucotriènes (qui augmentent la perméabilité capillaire et favorisent l'adhésion des leucocytes à la surface des cellules endothéliales). Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est également produit lors de cette phase et jouerait un rôle potentialisateur.

- une phase tardive, survenant 6 h après l'activation du mastocyte ; les cytokines et chimiokines libérées par le mastocyte lors de la première phase, et au cours de cette dernière phase, attirent dans les tissus enflammés des lymphocytes T, des éosinophiles et des basophiles. De nombreuses interleukines (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13), un facteur de croissance granulocytaire (GM-CSF, *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*) et un facteur de croissance transformant (TGF β , *Transforming Growth Factor- β*) interviennent au cours de cette phase. Ce recrutement cellulaire va pérenniser la réaction inflammatoire.

L'ensemble de ces mécanismes aboutit à la formation d'un angio-oedème, et est résumé dans la figure 4.

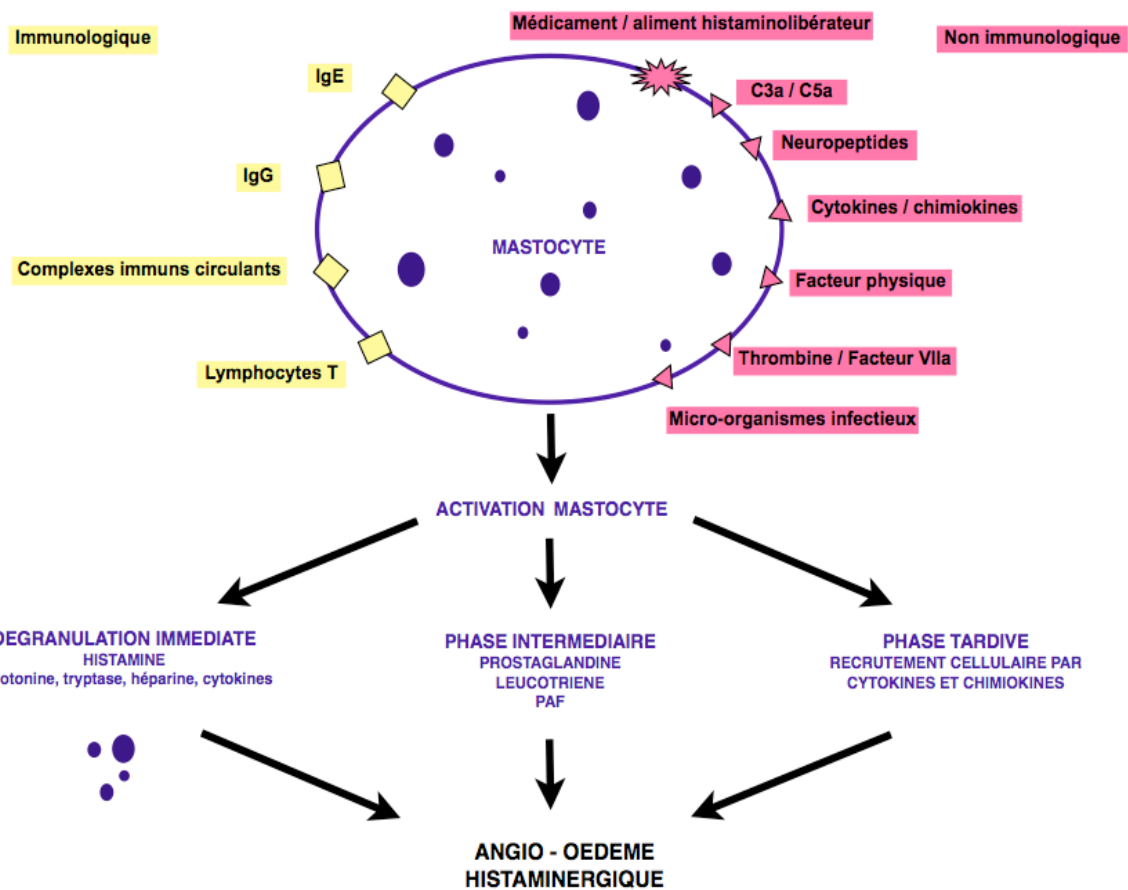


Figure 4 : Mécanismes et conséquences de l'activation mastocytaire (d'après Nosbaum et al [24]).

4. 3 Classification des angio-oedèmes histaminiques

Bradykinique				Histaminique		Mécanisme inconnu
<i>Déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1-inhibiteur</i>		<i>C1-inhibiteur normal</i>		<i>IgE médiée</i>	<i>Non IgE médiée</i>	
<i>héréditaire</i>	<i>acquis</i>	<i>héréditaire</i>	<i>acquis</i>			
type 1 et 2	type 1 et 2	type 3	médicamenteux	avec signe d'anaphylaxie	sans signe d'anaphylaxie (aigu et chronique spontané/inductible)	idiopathique

4.3.1 Angio-oedème histaminique aigu

L'urticaire aiguë est définie par la survenue d'une urticaire et/ou d'un angio-oedème pendant moins de 6 semaines [6, 22, 23, 29].

4.3.1.1 Angio-oedème histaminique aigu IgE-médiée = allergique

L'allergie IgE-médiée est rare et se rencontre plus fréquemment chez le sujet atopique. Elle nécessite une sensibilisation préalable à l'allergène et correspond à une hypersensibilité immédiate de type I de la classification de Gell et Coombs.

L'angio-oedème est de survenue rapide, quelques minutes à quelques heures, après un second contact avec l'allergène et dure en général moins de 24h. La plupart du temps des signes d'anaphylaxie accompagnent l'angio-œdème : prurit palmo-plantaire, syndrome oral (prurit des lèvres et de la muqueuse buccale), sueurs, manifestations viscérales avec atteinte circulatoire (hypotension, trouble du rythme cardiaque), respiratoire (bronchospasme, dyspnée), digestive (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales) voire choc anaphylactique [6, 22, 23, 29]. L'anaphylaxie est classée en 4 grades, indiqués dans le tableau 2.

Grade	Symptômes
I	signes cutanéomuqueux : érythème, urticaire, angioedème
II	atteinte multi viscérale modérée : atteinte cutanéomuqueuse <u>et</u> atteinte circulatoire (hypotension et tachycardie inhabituelles), +/- respiratoire (hyperréactivité bronchique avec toux voire difficultés ventilatoires) +/- digestive
III	atteinte multi viscérale sévère : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, +/- signes digestifs
IV	arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

Tableau 2: Les 4 grades de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer.

Les facteurs déclenchants d'un angio-oedème histaminique aigu, IgE-médiée, peuvent être :

- un aliment : classiquement sont rapportés l'arachide et les fruits à coques, le soja, les céréales, l'œuf de poule, le lait de vache, les poissons et crustacés, les légumes et fruits (exotiques notamment). Cependant ces aliments peuvent induire un angio-oedème ou une urticaire par un mécanisme IgE-médié et non IgE-médié (aliments riches en histamine ou à fort pouvoir histamino-libérateur), d'où d'éventuelle difficulté diagnostique.

Un angio-oedème, associé à des signes anaphylactiques, peut survenir quasi-immédiatement ou jusqu'à 24 h après l'ingestion de poisson cru, ou peu cuit, infesté par un nématode: *Anisakis simplex*. Les pays du Sud de l'Europe (Espagne, Italie) sont les plus touchés. Le dosage des IgE spécifiques *Anisakis simplex* confirme le diagnostic [30].

L'anaphylaxie induite par l'effort complétée par les aliments est une cause rare d'angio-oedème, liée à la pratique d'un exercice physique dans les 4 heures suivant la prise d'un aliment auquel le sujet est sensibilisé [31].

- une piqûre d'insecte : hyménoptère (abeille, guêpe, frelon) et plus rarement piqûre d'acararien (ex : tique du pigeon *Argas reflexus*) [32].

- une prise médicamenteuse : un mécanisme IgE-médié est suspecté en cas de survenue rapide (quelques minutes à heures) après la prise du médicament, lors de la réintroduction de celui-ci, s'il y a des manifestations anaphylactiques associées à l'angio-oedème, et que les symptômes régressent rapidement à l'arrêt du médicament sous antihistaminique.

- un facteur contact : protéines du latex (gants, matériel médical, préservatif...), aliments (viandes, poissons, fruits et légumes, céréales...), médicaments (chlorexidine, polyvidone iodée, lidocaïne, antibiotiques...), cosmétiques et produits capillaires (parabens, benzophenone, persulfate d'ammonium, para-phénylènediamine...) [33].

Les expositions sont souvent professionnelles.

4.3.1.2 Angio-oedème histaminique aigu non IgE-médiée = non allergique

L'angio-oedème histaminique, non IgE-médiée, est le plus fréquent. Sur un terrain prédisposé à une dégranulation mastocytaire, certains facteurs peuvent favoriser les crises d'angio-oedèmes :

- des aliments riches en histamine ou à fort pouvoir histamino-libérateur : fromages fermentés, charcuterie, poissons (thon, sardine, saumon...), crustacés, légumineuses, fruits (fraise, agrume, tomate...), chocolat, alcool...
- des médicaments à l'origine d'une histamino-libération non spécifique, par activation non-immunologique des mastocytes ou du complément : antibiotiques (bétalactamines, vancomycine...), antalgiques (codéine, morphine...), produits de contraste iodés...
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine : par inhibition de la cyclo-oxygénase 1 et synthèse accrue de leucotriènes via la voie de la lipo-oxygénase. La prise de ces traitements peut soit déclencher l'angio-oedème soit aggraver les crises dans leurs durées, intensité et fréquence de survenue.
- les infections peuvent provoquer une urticaire aiguë ou chronique :
 - virales: VIH, hépatites virales, famille des Herpes viridae (EBV, CMV, HSV, VZV), parvovirus B19, coxsackie, chikungunya...
 - bactériennes: syphilis, *Campilobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, streptocoques, méningocoques... Le rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* est débattu et non clairement démontré [34].
 - parasitaires, selon la zone d'endémie: helminthiases, trichinose, distomatose, toxocarose (plutôt dans l'urticaire chronique).
- certaines substances entraînent une urticaire ou un angio-oedème par simple contact sans sensibilisation préalable : animaux (chenilles processionnaires, méduses...), parfums (baume du Pérou, benzaldéhyde, acide cinnamique...), conservateurs (formaldéhyde...), aliments (moutarde, poivre, thym...).

4.3.1.3 Prise en charge diagnostique des angio-oedèmes histaminiques aigus

Devant un patient qui présente un angio-oedème aux urgences, il n'existe pas d'examen diagnostique rapide pour déterminer le mécanisme histaminique ou bradykinique. Il faudra s'aider des éléments cliniques vu précédemment.

Afin de donner une première orientation, un dosage de la tryptase sérique peut être réalisé à l'arrivée du patient aux urgences puis 1 à 2 h après son admission [21]. Si celle-ci manque de sensibilité (36% à 73% de sensibilité selon les séries [35]) elle est très spécifique d'une dégranulation mastocytaire et d'un angio-oedème histaminique. Le dosage de l'histamine n'a pas d'intérêt [21].

Une suspicion d'anaphylaxie orientera vers un bilan allergologique :

- consultation d'allergologie
- +/- tests immunobiologiques : dosage des IgE spécifiques ou RAST (Radio Allergo Sorbent Test) ciblé sur le ou les facteur(s) incriminé(s)
- +/- tests cutanés (prick-test, patch-test, intra-dermoréaction selon l'orientation) à distance d'au moins 4 à 6 semaines de la réaction et arrêt d'un traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes 5 à 7 jours avant

4.3.2 Angio-oedème histaminique chronique

L'urticaire chronique est définie par la survenue d'une urticaire et/ou d'un angio-oedème tous les jours, ou 2 à 3 jours par semaine, pendant plus de 6 semaines [6, 21, 22, 29]. Elle se divise en deux groupes : spontanée et inducible. Ces deux étiologies sont souvent associées.

Dans plus de 40% des cas, les manifestations d'urticaire superficielle et profonde coexistent.

L'évolution est variable, sa durée moyenne est de 3 à 5 ans. Plus de 70% des patients présentent toujours de l'urticaire à 1 an, et environ 14% des patients en ont toujours à 5 ans [36].

Le terrain est le sujet atopique (40% des cas) ou le sujet souffrant de dysthyroïdies auto-immunes (14% des cas) [6, 21, 22, 29].

Le mécanisme est le plus souvent d'origine non immunologique, et seulement dans de rares cas immunologique (non IgE médiée) [22 - 25, 37].

4.3.2.1 *Angio-oedème histaminique chronique spontané*

Zuberbier et al [6], classent dans l'urticaire chronique spontanée, les urticaires et/ou angio-oedèmes histaminiques chez lesquels aucun facteur déclenchant n'est identifié (= idiopathique), et ceux liés à une auto-réactivité.

a) *Angio-oedème histaminique chronique idiopathique*

- L'urticaire chronique idiopathique représente plus de 50% des urticaires chroniques.
- Selon les recommandations internationales de *Zuberbier et al*, le bilan paraclinique face à un angio-oedème histaminique doit être limité [6, 38].

En cas d'urticaire chronique isolée sans élément clinique d'orientation aucun examen complémentaire n'est indiqué d'emblée.

Chez les patients résistants à un traitement par antihistaminique H1 bien conduit, il pourra être effectué un bilan minimum comprenant une numération-formule sanguine, la vitesse de sédimentation ou la C Reactive Protein (CRP), un bilan hépatique, la thyroïdostimuline (TSH), les anticorps anti-thyropéroxydases et les anticorps anti-nucléaires [6].

Devant une présentation clinique atypique, ou des éléments orientant d'emblée sur une étiologie à l'interrogatoire, le bilan paraclinique sera élargi.

Pour un angio-oedème récidivant de la face un panoramique dentaire et un scanner des sinus pourra être utile afin d'éliminer une cause ORL ou stomatologique sous-jacente.

b) Angio-oedème histaminique chronique auto-immun

• **Ces urticaires auto-immunes** représentent plus de 45% des urticaires chroniques spontanées. Elles se répartissent en deux groupes. Dans 35 à 40% des cas elles font intervenir des auto-anticorps de type IgG (IgG1 et IgG3) qui agissent contre la sous unité α du récepteur Fc ϵ RI, ou plus rarement contre les IgE (IgG anti-IgE). Il s'agit d'une réaction hypersensibilité de type II de Gell et Coombs. Ces auto-anticorps entraînent la dégranulation des mastocytes et, en association avec le système du complément (C3a et C5a), des basophiles [26, 27, 39, 40].

D'autres auto-anticorps sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'urticaire immunologique, comme des anticorps antithyroïdiens, anti-nucléaires ou de la maladie coeliaque sans qu'il ne soit montré une action directe sur le mastocyte [26, 27, 39, 40]. Les associations immunologiques identifiées ont été répertoriés dans le tableau 3.

Il a également été montré chez certains patients une augmentation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA II) [40].

Ces urticaires auto-immunes ne montrent pas de différence avec les urticaires chroniques idiopathiques en terme de durée d'évolution, de gravité et de réponse thérapeutique [24].

<i>Urticaire chronique auto-immune</i>
1. IgG anti-Fc ϵ RI dans 30–40%
2. IgG anti-IgE dans 5–10%
3. Augmentation de l'incidence des thyroïdites d'Hashimoto
4. IgG anti-thyroïdiens (antithyroglobuline et anti-thyroperoxidase) dans 25% (thyroïdite d'Hashimoto et autres)
5. IgE anti-thyroperoxidase
6. Positivité des anticorps antinucléaires dans 30%
7. Expression de cytokines par les lymphocytes Th2 dans les biopsies cutanées : TSLP, IL-25, et IL-33

Tableau 3 : Associations immunologiques dans l'urticaire chronique spontanée (selon Kaplan [39]). Ig : immunoglobuline, FcεRI : récepteur de forte affinité aux IgE, TSLP : lymphopoïétine stromale thymique, IL : interleukine.

- **Prise en charge diagnostique d'une urticaire auto-immune :**

En cas de suspicion d'urticaire auto-immune il a été établi un «gold-standard» pour le diagnostic qui combine 3 tests : un test d'activation des basophiles (in vitro), un test au sérum autologue (in vivo) et une immunodétection des auto-anticorps (évaluation de la spécificité des anticorps) [40, 41].

Les tests d'activations basophiles s'effectuent par cytométrie de flux. Le but est de reproduire in vitro le déclenchement de la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE en mettant directement en contact la cellule avec les allergènes incriminés. La cytométrie de flux mesure le taux d'expression de marqueur CD63 et CD203c à la surface des basophiles après contact avec un allergène. Certains tests évaluent aussi la dégranulation des basophiles. Ces tests peuvent aider à mesurer l'activité de la maladie chez les patients atteints d'urticaire [42] et à diagnostiquer les urticaires auto-immunes [42, 43]. Ils pourraient être des marqueurs prédictifs de réponse à la ciclosporine ou à l'omalizumab [44, 45].

Le test au sérum autologue est non spécifique ; il détecte la présence d'auto-anticorps sans préjuger de leur nature (anticorps anti FcεR1 ou anti-IgE). Il atteste du caractère auto-immun de l'urticaire [46]. Il consiste en une injection intradermique de sérum autologue obtenu par centrifugation du sang du sujet. Il est réalisé à la face antérieure de l'avant-bras, avec injection de cinquante microlitres de sérum autologue et 5 cm plus loin cinquante microlitres de sérum physiologique à 0,9%. La lecture se pratique 30 min après l'injection et le test est considéré positif si le diamètre de la papule obtenue avec le sérum autologue est supérieur à 1,5mm à celui de la papule obtenue avec le sérum physiologique.

L'immunodétection des autoanticorps IgG spécifiques anti FcεR1 ou anti-IgE est réalisée par Western Blot ou Elisa.

Ces 3 tests doivent être positifs pour affirmer le diagnostic d'urticaire auto-immune. Ils ne sont cependant pas utilisés en pratique courante car influencent peu la prise en charge thérapeutique et sont réservés à des fins de recherche scientifique.

4.3.2.2 *Angio-oedème histaminique chronique inducible*

Il est déclenché par un facteur physique extérieur qui peut être [6, 22, 23, 29] :

- mécanique : dermographisme (éruption quasi immédiate ou apparaissant rapidement après un frottement), retardé à la pression (angio-oedème douloureux des zones de pression, survenant dans les 4 à 6 h après le stimulus, classiquement résistant aux antihistaminiques), vibratoire (angio-oedème localisé en regard de la zone de vibration).
- thermique : lié au froid (angio-oedème des zones exposées au froid ou au contact d'un objet/boisson/aliment froid), à la chaleur (angio-oedème des zones exposées au chaud ou au contact d'un objet/boisson/aliment chaud) ou survenant lors d'une variation de température.
- cholinergique : urticaire quasi-exclusivement superficielle d'apparition rapide après un effort, un bain chaud... L'acétylcholine est un neuropeptide à l'origine d'une activation mastocytaire.
- aquagénique : urticaire le plus souvent superficielle pouvant apparaître au contact de l'eau en fonction de sa salinité / pH mais quelque soit sa température.
- solaire : urticaire le plus souvent superficielle d'apparition rapide après une exposition solaire (délai très bref de quelques minutes parfois), pouvant s'étendre dans un second temps aux zones non exposées, suivi d'une période réfractaire (probablement lié à une hypersensibilité de type I [47]).

Le diagnostic est un diagnostic d'interrogatoire, confirmé par un test de provocation (annexe 1, [6, 48]).

4.3.2.3 Les scores d'activités et questionnaires de qualité de vie

Il est recommandé d'utiliser des scores d'activités (ASS : Angioedema activity score [49] et UAS : Urticaria activity score [50]) et de qualité de vie (AE-QoL : Angioedema quality of life questionnaire [51]), CU-Q2oL : Chronic urticaria quality of life questionnaire et UCT : Urticaria Control Test [52]) pour évaluer l'activité de la maladie, ses effets et son impact sur les patients. Ils guident la prise en charge thérapeutique. Ils sont réalisés une première fois avant traitement puis l'évaluation sera renouvelée à chaque visite pour juger de l'efficacité de celui-ci [6]. Ils sont détaillés au chapitre XI. *Mesures associées à la prise en charge thérapeutique.*

4.4 Particularités chez l'enfant

4.4.1 L'urticaire aiguë

- L'étiologie la plus fréquente chez le nourrisson est l'allergie alimentaire (allergie IgE-médiée aux protéines de lait de vache). Chez l'enfant plus grand, ce sont les infections virales et les causes médicamenteuses ou l'association des deux, qui sont le plus fréquemment à l'origine d'un angio-oedème aigu [53].
- La liste d'aliments potentiellement pourvoyeurs d'allergie alimentaire est longue. Cependant une urticaire, ou un angio-oedème, aigus ne seront liés à une allergie alimentaire que dans 2 à 3% des cas chez l'enfant. Les aliments principalement impliqués sont : l'œuf, le lait de vache, les fruits à coques (l'arachide, la noisette...), la moutarde, les poissons et crustacés, les fruits (exotiques, pomme, prune, pêche...), les légumes et légumineuses (petit pois, lentilles, céleri...), les céréales (blé, sésame...). La démarche diagnostique est la même que chez l'adulte [54].
- De nombreuses infections sont associées à des urticaires ou angio-oedèmes aigus, et moins fréquemment à des urticaires chroniques, chez l'enfant on peut citer notamment :

- infections virales: respiratoires (influenza), digestives (adénovirus, entérovirus, hépatites virales), famille des Herpes viridae (EBV, CMV, HSV, VZV).
- infections bactériennes: *Mycoplasma pneumoniae*, streptocoques, méningocoques...
- infections parasitaires, selon la zone d'endémie: oxyuroses, helminthiases.

- Une prise médicamenteuse peut entraîner une urticaire aiguë chez l'enfant. C'est surtout les β -lactamines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine qui sont impliqués. Dans la plupart des cas il s'agit de « fausse allergie » par histaminolibération non spécifique. Il faudra suspecter une véritable allergie médicamenteuse devant l'apparition rapide de l'urticaire après la prise médicamenteuse et l'association à d'autres signes d'anaphylaxies [55, 56]. Dans ce cas des tests allergologiques seront pratiqués et le médicament proscrit jusqu'à la réalisation des tests. Devant la difficulté à réaliser certains tests chez le petit enfant et leur potentielle dangerosité, des RAST à la pénicilline pourront être réalisés en première intention si le médicament suspecté est un antibiotique de la famille des pénicillines. En cas d'alternative thérapeutique, ces tests pourront également être différés quand l'enfant sera plus grand.

- Les vaccins peuvent déclencher une réaction urticarienne, localisée pouvant se généraliser, généralement plus superficielle que profonde. Sont principalement impliqués les vaccins DTP (diphtérie, tétanos, poliomyélite), ROR (rougeole, oreillons, rubéole), anti-hépatite B et anti-haemophilus.

La survenue d'une urticaire évoque une allergie à une anatoxine (diphtérique/tétanique) ou à un adjuvant / conservateur. Pour les vaccins développés sur des cellules embryonnaires de poulet, il a longtemps été considéré qu'ils devaient être évités chez l'enfant allergique à l'œuf, ce qui est aujourd'hui remis en cause. Le vaccin ROR peut être administré sans précautions particulières chez l'enfant allergique à l'œuf. L'urticaire post-vaccinale après celui-ci est liée à la présence de gélatine ou d'autres conservateurs. Les vaccins contre la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques sont également cultivés sur des cellules de poulet, et le risque qu'ils puissent contenir des traces d'ovalbumine les font éviter en cas d'allergie connue à l'œuf ; sauf lorsqu'ils sont jugés indispensables et alors après une procédure

hospitalière (prick-test puis vaccination fractionnée sous surveillance en cas de prick-test négatif).

Chez les patients rapportant des urticaires ou des angio-oedèmes de chronologie compatible avec une réaction anaphylactique lors d'une injection vaccinale, il est conseillé, avant de réaliser un rappel vaccinal, d'effectuer un bilan immunoallergologique comportant des dosages d'anticorps sériques spécifiques et des tests cutanés (prick-tests avec les vaccins purs ou dilués au un dixième, IDR au 1/1000^e et 1/100^e). Il est alors recommandé de privilégier un vaccin de composition différente (sans l'agent responsable) et si allergie prouvée à l'anatoxine ou à un adjuvant/conservateur non modifiable d'effectuer la vaccination avec des formes monovalentes, selon une méthode d'accoutumance sous surveillance médicale hospitalière.

4.4.2 L'urticaire chronique spontanée

Elle est moins courante chez l'enfant que chez l'adulte. Selon les études, 4 à 15% des enfants ayant une urticaire chronique spontanée développent des angio-oedèmes [57, 58]. 50% des enfants ont une régression des symptômes dans les 5 ans suivant le début des troubles.

Les facteurs de risques d'une persistance sur le long terme sont : la sévérité initiale, le sexe féminin, une apparition après 10 ans [59]. Un taux de basophile sanguin indétectable serait associé à un bon pronostic [60].

4.4.3 L'urticaire physique

L'urticaire au froid, le dermographisme et l'urticaire cholinergique sont les plus fréquents chez l'enfant [53, 61]. Environ 20% des urticaires chroniques sont physiques chez l'enfant [48].

L'âge moyen de survenue d'une urticaire au froid est 9 ans. Dans 1/3 des cas, l'urticaire est associée à des symptômes anaphylactiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. La baignade en eau froide est donc contre-indiquée et une prudence sera réalisé lors de l'alimentation : éviction des aliments et boissons froides [59].

Toutes les autres causes d'urticaires physiques peuvent se rencontrer.

Les tests de provocation sont adaptés à l'enfant (diminution de la charge lors du test à la pression, application du glaçon pendant seulement 2 minutes dans le test au froid devant une possible réaction précoce).

5. Angio-oedèmes à bradykinine

La compréhension de la physiopathologie de l'angio-oedème à bradykinine a débuté par les travaux de *Landerman et al*, en 1962, qui a mis en avant le rôle d'un déficit en inhibiteur de la kallibréine plasmatique [62]. C'est en 1963, que Donaldson a découvert l'élément pathogénique essentiel : le déficit en C1 inhibiteur [63].

La cascade aboutissant à la formation de l'oedème est depuis clairement établie.

L'angio-oedème bradykinique est dû à un excès de libération de bradykinine par activation excessive de la voie des kinines (augmentation de l'activité kininogénase) ou par diminution de la dégradation des kinines (baisse de l'activité kininase).

5.1 Physiopathologie des angio-oedèmes à bradykinine

5.1.1 Synthèse et dégradation de la bradykinine

La bradykinine est produite par clivage du kininogène de haut poids moléculaire sous l'action de la kallibréine et de la plasmine (figure 5).

La kallibréine est une enzyme qui dérive de la pré-kallibréine (pro-enzyme) et la plasmine du plasminogène. Leur formation à partir de leur précurseur respectif est sous la dépendance du facteur XII de la coagulation.

La bradykinine agit sur des récepteurs membranaires BKB1R (bradykinin B1 receptor) et BKB2R (bradykinin B2 receptor). La liaison avec le récepteur BKB2R induit, entre autres, la libération d'oxyde nitrique et de prostanoïde à l'origine d'une vasodilatation et d'augmentation de la perméabilité capillaire. La fuite liquidienne interstitielle via les capillaires est à l'origine d'un oedème [64].

La bradykinine est dégradée par trois protéases dont l'activité est appelée « activité kininase » : principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II),

puis secondairement l'aminopeptidase P et enfin la carboxypeptidase N (kininase I). Cette dernière transforme la bradykinine en son métabolite actif : desArg9-BK et inactive le C3a, le C4a, et le C5a de la voie du complément. La dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) n'est pas à proprement parler une kininase, mais elle participe à la dégradation des métabolites de la bradykinine et de la substance P.

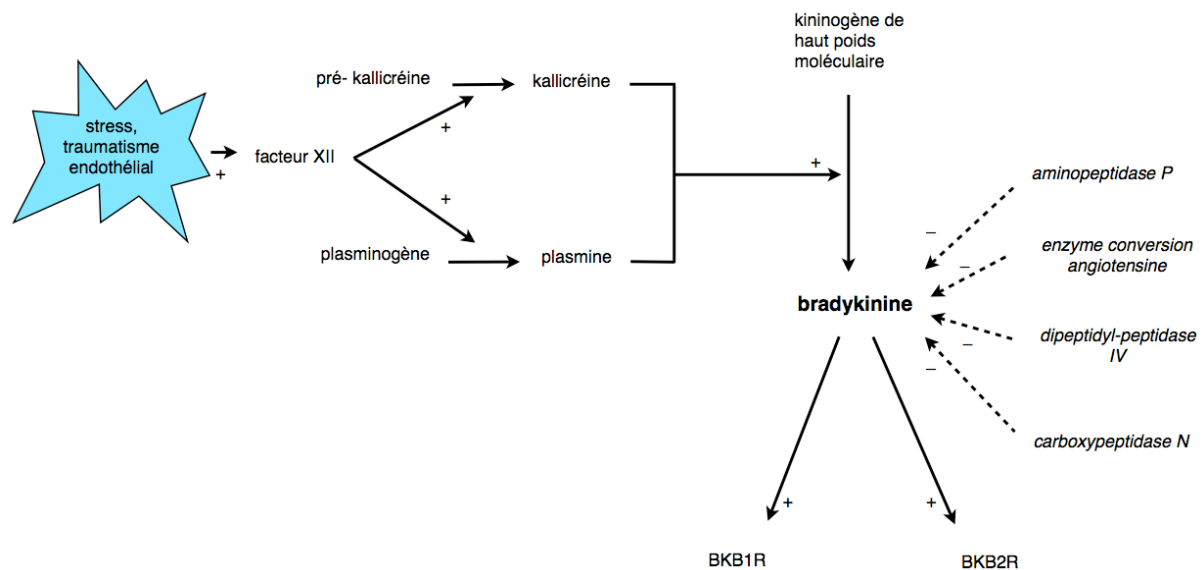


Figure 5 : synthèse et dégradation de la bradykinine.

5.1.2 Rôle du C1-inhibiteur dans la régulation du métabolisme de la bradykinine

Le C1-inhibiteur, ou inhibiteur de la C1 estérase, est un inhibiteur de protéases à sérines (C1s, facteur XII...), appartenant à la famille des serpinines. Le gène codant pour le C1 inhibiteur est SERPING1 situé sur le chromosome 11 (p11.2-q13) et comprenant 8 exons et 7 introns [65].

Le C1-inhibiteur contrôle à tous les niveaux la formation de la bradykinine. Il inactive l'action de la kallicréine, empêchant le clivage du kininogène de haut poids moléculaire en bradykinine et la transformation de la pré-kallicréine en kallicréine par le facteur XII [66]. Il inhibe également partiellement la plasmine (figure 6) [66].

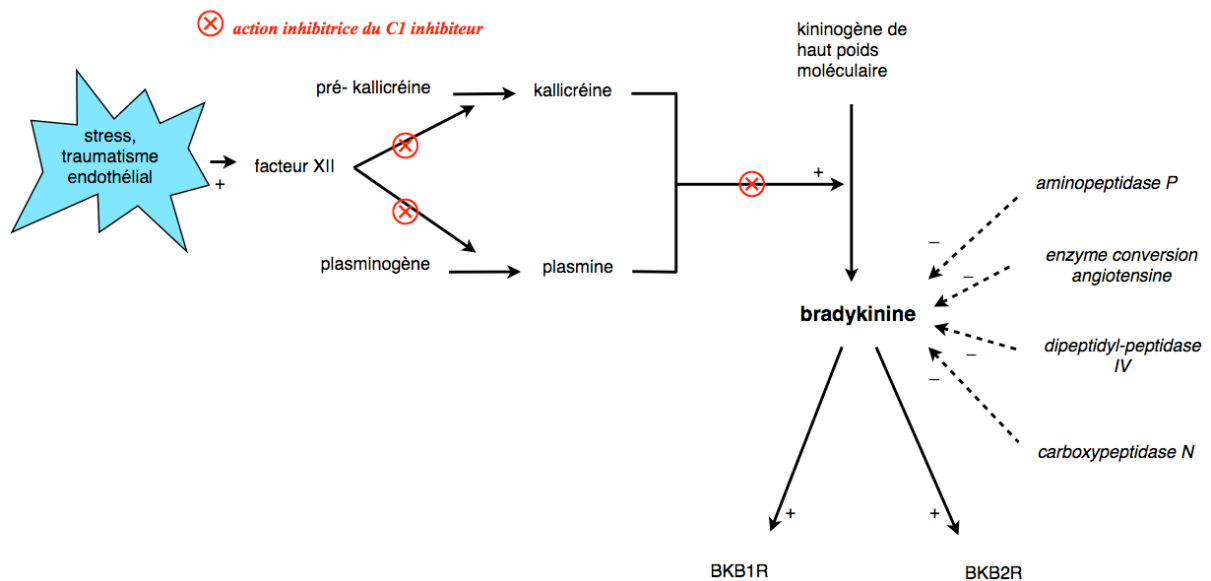


Figure 6 : action du C1-inhibiteur.

5.2 Classification et caractéristiques des angio-oedèmes à bradykinine

Les angio-oedèmes à bradykinine sont classés en deux groupes :

- les angio-oedèmes par déficit en C1-inhibiteur : héréditaire (type 1 et 2) ou acquis (type 1 et 2).
- les angio-oedèmes sans déficit en C1-inhibiteur : héréditaire (type 3) ou médicamenteux.

5.2.1 Les angio-oedèmes par déficit en C1-inhibiteur

Bradykinique				Histaminique		Mécanisme inconnu
Déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1- inhibiteur		C1-inhibiteur normal		IgE médiée	Non IgE médiée	
héréditaire	acquis	héréditaire	acquis			
type 1 et 2	type 1 et 2	type 3	médicamenteux	avec signe d'anaphy- laxie	sans signe d'anaphy- laxie (aigu et chronique spontané/ inductible)	idiopathique

5.2.1.1 Les angio-oedèmes héréditaires de types 1 et 2

Les angio-oedèmes héréditaires de type 1 et de type 2 sont dus à une anomalie du gène SERPING1. Plus de 450 mutations sont recensées [67]. La maladie est de transmission autosomique dominante. Environ 1/3 des mutations de SERPING1 se font de novo [68, 69].

Le type 1, qui représente 85% des angio-oedèmes héréditaires, est lié à un défaut de synthèse du C1-inhibiteur (se traduisant biologiquement par un taux pondéral et fonctionnel bas du C1-inhibiteur).

Le type 2, 15% des angio-oedèmes héréditaires, est lié à une protéine non fonctionnelle (taux fonctionnel bas du C1-inhibiteur, alors que le dosage pondéral est normal voire augmenté).

Le taux de C4 est abaissé dans les deux types.

L'angio-oedème est douloureux (douleur à type de tension, tiraillement, brûlure) et non prurigineux. Il dure au minimum quelques heures et le plus souvent 3 à 5 jours en l'absence de traitement. La fréquence des récives est variable d'un patient à l'autre. 70% des patients sont atteints de plus d'une crise d'angio-oedème tous les deux mois [70].

Un tiers des malades développent un exanthème à type d'érythème réticulé ou erythema marginatum qui peut précéder la crise ou survenir de manière concomitante [15].

Certains patients décrivent des symptômes avant-coureurs : céphalées, asthénie intense, anxiété [70].

Un angio-oedème peut être déclenché par un traumatisme (accidentel, chirurgical, orthodontique), une infection sous-jacente, un stress...

L'âge moyen de survenue de la première crise est 10 ans (4,4 - 18 ans) [15, 71]. Un début précoce est associé à une sévérité de la maladie [71]. Les crises deviennent généralement plus sévères à la puberté, surtout chez l'adolescente. Certaines crises apparaissent d'ailleurs à cette période lors de la prescription d'une première contraception oestroprogestative [72].

Le temps moyen au diagnostic, en l'absence de diagnostic familial, est de 8,5 ans [73].

Les manifestations d'angio-oedème s'expriment préférentiellement au niveau cutané (91% des crises), puis au niveau muqueux : crise abdominale dans 73% des cas et atteinte des voies aériennes supérieures dans 48% des cas [15, 71]. Les crises laryngées sont rares (0,9% des épisodes) mais potentiellement mortelles [71].

Les crises abdominales peuvent mimer des urgences chirurgicales surtout chez un patient dont le diagnostic d'angio-oedème héréditaire n'est pas connu. Cependant, chez un patient déjà diagnostiqué et qui présente un abdomen chirurgical, il ne faudra pas passer à côté d'une vraie urgence de type ischémie mésentérique, péritonite...

Il n'est pas démontré d'association à d'autres pathologies.

5.2.1.2 Les angio-oedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur

Les angio-oedèmes acquis, par déficit en C1-inhibiteur, surviennent plutôt chez l'adulte (généralement entre 30 et 40 ans), et se divisent en deux types [72] :

- l'angio-oedème acquis de type 1 est dû à une consommation excessive du C1-inhibiteur. Il est fréquemment associé à une hémopathie (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, maladie de Waldenström), une cryoglobulinémie essentielle, une connectivite (lupus érythémateux disséminé) ou un carcinome. La consommation du C1-inhibiteur peut se faire par différents mécanismes : activation du C1 par des complexes immuns, interaction du C1 avec les antigènes de surface présentés par les cellules tumorales, ou par liaison d'anticorps à la surface des cellules B, dans le cas des lymphomes. Il est plus rare que le type 2.

- l'angio-oedème acquis de type 2 est dû à des auto-anticorps dirigés contre le C1-inhibiteur. Cet anticorps anti C1-inhibiteur est le plus souvent une immunoglobuline monoclonale (IgA, IgG, IgM) pouvant entrer dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde maligne ou d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

Dans les deux types, le dosage pondéral et fonctionnel en C1-inhibiteur et le C4 sont diminués. Le C1q est abaissé dans plus de 70% des cas [72].

5.2.2 Les angio-oedèmes sans déficit en C1-inhibiteur

Bradykinique				Histaminique		Mécanisme inconnu
Déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1-inhibiteur		C1-inhibiteur normal		IgE médiée	Non IgE médiée	
héréditaire	acquis	héréditaire	acquis			
type 1 et 2	type 1 et 2	type 3	médicamenteux	avec signe d'anaphylaxie	sans signe d'anaphylaxie (aigu et chronique spontané/inductible)	idiopathique

5.2.2.1 L'angio-oedème héréditaire de type 3

L'angio-oedème héréditaire de type 3, à taux de C1-inhibiteur normal, regroupe les angio-oedèmes liés à des mutations génétiques des différentes protéines intervenant dans la cascade d'activation de la bradykinine.

Le taux pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur et de C4 est normal.

Il est rapporté des mutations du gène du facteur XII dans 30% des cas [73, 74], ainsi que de l'angiopoiétine 1 [75] et du plasminogène [76]. Cependant, chez certains patients, aucune mutation n'est identifiée. Ce type d'angio-oedème est particulièrement sensible aux œstrogènes [77]. Il atteint préférentiellement la femme adulte, d'âge moyen 27 ans, sur des localisations oro-pharyngées/faciales [78]. Il n'est pas décrit comme précédé par un erythema marginatum [78].

Le diagnostic d'angio-oedème héréditaire de type 3 est suspecté devant [79]:

- une histoire d'angio-oedème récurrent, non associé à une urticaire superficielle et ne survenant pas concomitamment à la prise d'un médicament pourvoyeur d'angio-oedème
- des dosages en C1-inhibiteur pondéral et fonctionnel et C4 normaux.
- et un critère parmi ces deux : une mutation du FXII prouvée délétère ou une histoire familiale d'angio-oedème récurrent malgré la prise d'un traitement anti-histaminique bien conduit.

Les recherches génétiques peuvent être utiles (recherche des mutations les plus fréquentes du facteur XII en première intention) mais la plupart du temps elles se révèlent négatives et le diagnostic est posé sur des critères cliniques [78].

5.2.2.2 Les angio-oedèmes acquis, sans déficit en C1-inhibiteur (médicamenteux)

Certains médicaments inhibent les kininases, entraînant ou potentialisant la formation d'angio-oedèmes.

a) Angio-oedèmes par baisse de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et sartans (ou ARA2 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2) inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine entraînant une accumulation plasmatique de bradykinine.

L'excès de bradykinine, associé à d'autres facteurs, aboutit à la formation d'angio-oedème. Ces autres facteurs sont l'existence préalable d'un angio-oedème héréditaire, l'association à d'autres médicaments inducteurs d'angio-oedèmes et certains polymorphismes génétiques du gène codant l'aminopeptidase P lui conférant une faible activité. Ces polymorphismes génétiques (ex: polymorphisme c-2399A sur le gène XPNPEP2, porté par le chromosome X) sont plus fréquemment retrouvés chez les afro-américains, ce qui expliquerait une incidence plus importante dans cette population [80].

Il s'agit d'un effet indésirable rare dont l'incidence est de 0,2 à 1% des patients sous IEC [81]. Le délai d'apparition des signes cliniques est variable, de quelques jours jusqu'à plusieurs années après l'introduction du médicament. L'effet n'est pas dose-dépendant. Ces oedèmes ont une prédilection pour la sphère ORL. La survenue d'angio-oedème peut persister même après l'arrêt du médicament, avec un risque maximal dans les 4 semaines suivant l'arrêt et qui perdure jusqu'à 6 mois après [82].

b) Angio-oedèmes par baisse de l'activité de la dipeptidyl-peptidase IV (DPPIV)

La DPPIV participe à la dégradation de la bradykinine et de la substance P.

Elle intervient également dans le catabolisme des incrétines, hormones impliquées dans le métabolisme du glucose. En tant qu'inhibiteurs de la DPPIV, les gliptines sont des hypoglycémisants oraux utilisés pour le traitement du diabète de type II.

La baisse de la DPPIV, soit par utilisation de gliptines, soit par anomalie du gène DPPIV, associée à l'administration d'autres médicaments inducteurs d'angio-oedèmes, tels que les IEC, multiplie par 9 le risque d'angio-oedème iatrogène [83].

c) Autres médicaments inducteurs

Les pilules oestroprogestatives sont des traitements déclenchants ou aggravants chez 60 à 80 % des femmes ayant un angio-oedème à bradykinine [84].

Les œstrogènes augmentent le taux et l'activité du facteur XII, du kininogène de haut poids moléculaire et de kallibréine [85]. Ils diminuent les taux de C1-inhibiteurs. Il s'ensuit une production accrue de bradykinine. Des niveaux élevés d'œstrogènes peuvent également réduire la dégradation de la bradykinine, par l'inhibition de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, tout en induisant l'expression du récepteur de type 2 de la bradykinine [86].

Les inhibiteurs de m-TOR (sirolimus, évérolimus, tacrolimus) en association avec les IEC sont pourvoyeurs d'angio-oedèmes [87].

Il a également été décrit des angio-oedèmes induits par l'utilisation d'inhibiteurs de la 5 α -réductase (finastéride, dutastéride). Les anti-androgènes agiraient selon le même mécanisme que les œstrogènes [88].

5.3 Méthodes de dosages diagnostiques dans les angio-oedèmes à bradykinine

Le diagnostic d'angio-oedème à bradykinine repose sur des arguments cliniques d'orientation et biologiques de certitude.

Il convient de demander en première intention un dosage pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur et un dosage du C4. S'il existe un doute sur une forme acquise : un dosage du C1q ainsi qu'une recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur.

En cas de déficit en C1-inhibiteur et/ou C4 les dosages seront confirmés par un deuxième prélèvement à trois mois d'intervalles [7].

Ces explorations biologiques et génétiques sont réalisés au CHU de Grenoble au Centre National de Référence des Angio-oedèmes. Les explorations biologiques sont récapitulées dans le tableau 4.

Paramètre étudié		Méthode de dosage	Signification	Conditions d'acheminement
C1-inhibiteur	Pondéral	Immuno-précipitation Ag-Ac	Concentration	1 tube sec
	Fonctionnel	Mesure activité C1 résiduelle par cinétique spectrophotométrique	Capacité de contrôle par C1-inhibiteur	1 tube citraté T° 20-25°C Délai < 72h
	Formes circulantes	Immunoblot	Identification formes circulantes de C1-inhibiteur	
	Antigémie	Immuno-précipitation Ag-Ac	Concentration de C1-inhibiteur	1 tube sérum
	Activité kininogénase spontanée	Evaluation de la capacité du plasma à cliver KHPM par cinétique spectrophotométrique	Activité spontanée du plasma	2 tubes citratés T° 20-25°C Délai < 48h
Kininoformation	Activité des proenzymes	Evaluation de la réserve de proenzymes par cinétique spectrophotométrique	Activation chronique	
	KHPM formes circulantes	Immunoblot	Production de kinines	
	Amino-peptidase P	Cinétique spectrofluorimétrique		
Kininases	Carboxypeptidase N	Fluorimétrie		
	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Cinétique spectrophotométrique	Dégradation de la bradykinine	2 tubes citratés T° 20-25°C Délai < 48h
	Dipeptidyl peptidase IV	Cinétique spectrophotométrique		

Tableau 4 : Explorations biologiques effectuées au CHU de Grenoble (d'après Defendi et al [89] , et Ponard et al [90]). Ag : antigène, Ac : Anticorps, KHPM : kininogène de haut poids moléculaire.

5.3.1. Exploration du C1-inhibiteur

5.3.1.1 Dosage pondéral du C1-inhibiteur

Le dosage s'effectue sur sérum, après centrifugation à partir d'un tube sec (sans anticoagulant) par technique de néphélométrie (immunoprécipitation Ag-Ac) [89]. Il permet d'obtenir une concentration en C1-inhibiteur.

5.3.1.2 Dosage fonctionnel du C1-inhibiteur

Le dosage s'effectue par cinétique spectrophotométrique, qui mesure l'activité enzymatique résiduelle de la protéase C1s non inhibée par le C1-inhibiteur [89].

Le prélèvement s'effectue sur un tube avec anticoagulant (EDTA, citaté). Les conditions d'acheminement en laboratoire sont standardisées : durée d'acheminement < 72h, à température ambiante (22-25°C), sur tube entier [90].

5.3.1.3 Détermination des formes circulantes du C1-inhibiteur par immunoblot

Devant une perte d'activité inhibitrice du C1-inhibiteur, il faudra identifier ses formes circulantes : forme native (donc fonctionnelle), clivée ou complexée (avec C1s, facteur XIIa ou kallicréine). Cette identification s'effectue par migration électrophorétique (immunoblot) [89].

Dans l'angio-oedème héréditaire de type 1, on observe une disparition de la bande du C1-inhibiteur natif sur le tracé électrophorétique. Il n'y a donc pas d'expression biologique de la protéine mutante.

Dans l'angio-oedème héréditaire de type 2, il est identifié deux formes circulantes de C1-inhibiteur : la protéine normale et celle mutée, non fonctionnelle.

La distinction entre angio-oedème héréditaire de types 1 ou 2 doit se faire sur l'identification, ou non, de la protéine mutante dans le plasma. Il existe des types intermédiaires d'angio-oedèmes héréditaires caractérisés par une baisse significative de la concentration en C1-inhibiteur associée à la présence d'un mutant circulant à l'immunoblot [89] ; ce qui peut donc fausser la traditionnelle distinction entre les

angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2 basée sur le taux pondéral en C1-inhibiteur.

Un déficit fonctionnel transitoire de C1-inhibiteur peut s'observer sous l'effet d'un inducteur comme la prise d'œstrogènes ou en cas de grossesse [90]. Un contrôle sur un échantillon effectué 3 mois après l'arrêt du médicament ou la naissance est recommandé.

De même ces dosages sont abaissés chez l'enfant de moins de 1 an (*cf 5.3.5 Particularités chez l'enfant*).

5.3.1.4 Recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur

La recherche d'anticorps anti C1-inhibiteur doit être réalisée si on suspecte un angio-oedème acquis de type 2 [91].

5.3.2 Autres explorations de la voie du complément

5.3.2.1 Dosage du C1q

Le dosage du C1q a un intérêt si on suspecte un angio-oedème acquis. Il est abaissé dans plus de 70% des cas [92]. Une baisse du taux de C1q sera liée à la présence de protéines inhibitrices (hyperactivation du complément) ou d'anticorps anti-C1q (ex: syndrome lymphoprolifératif).

5.3.2.2 Dosage du C4

Le déficit en complément C4, associé à une concentration normale en C3, est très évocateur d'un angio-oedème héréditaire.

Une concentration réduite en C4 s'observe également dans certaines pathologies comme le lupus érythémateux systémique, la vascularite urticarienne, la cryoglobulinémie ou des pathologies infectieuses. Dans ces situations, il existera une diminution du C1-inhibiteur mais rarement au point d'entraîner des manifestations cliniques.

Sa normalité n'élimine pas le diagnostic ; en dehors des crises, son taux peut être normal [93].

5.3.2.3 Dosage du C2, C3, CH50

Un dosage du C2, C3, CH50 au cours d'une crise d'angio-oedème retrouve des taux abaissés par consommation. En dehors des crises, les dosages sont normaux. Ces dosages ne sont pas indiqués en pratique.

5.3.3 Autres explorations du métabolisme des kinines

5.3.3.1 Exploration de la formation de bradykinine

L'exploration de la formation de bradykinine est utile dans le cas d'angio-oedème héréditaire avec C1-inhibiteur normal (dosage pondéral et fonctionnel).

Deux techniques sont employées [89, 90] :

- la spectrophotométrie qui mesure l'activité des enzymes kininogénases et la capacité d'activation des pro-enzymes de la kininogénase.

L'activité des enzymes kininogénases est représentée par l'activité amidase développée vis-à-vis d'un substrat protéique Pro-Phe-Arg-pNA (représentant in vitro du substrat naturel qu'est le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) in vivo). L'examen spectrophotométrique décèle des situations où la kininogénase est augmentée : lors des déficits en C1-inhibiteur, l'activité amidase sera en permanence décelée alors que pour l'angio-oedème héréditaire à C1-inhibiteur normal l'activité amidase est augmentée seulement en cas de crise ou lors de facteurs déclenchants (prise médicamenteuse, infection...). Le test est plus discriminant si réalisé en poussée d'angio-oedème. La sensibilité et spécificité du test sont de l'ordre de 80 à 90% [94].

Toute activité amidase perturbée devra être contrôlée sur un deuxième échantillon (après arrêt si possible du médicament potentiellement inducteur).

La capacité d'activation des pro-enzymes de la kininoformation est évalué par spectrophotométrie cinétique sur le même substrat protéique que pour l'activité amidase. Elles sont activées in vitro après incubation du plasma avec du sulfate de dextran. C'est un examen qui quantifie la présence de ces pro-enzymes dans le plasma. Une diminution plasmatique de ces pro-enzymes est constatée lors d'une crise d'angio-oedème et leur taux est normal en période de rémission.

- l'immunoblot qui objective la coupure du KHPM. Au cours de la phase aiguë d'un angio-oedème à bradykinine l'activation plasmatique des protéases entraîne un clivage du KHPM. Ce dosage permet de confirmer un angio-oedème à C1-inhibiteur normal. Il n'est informatif que dans les 72 heures suivant la crise (en raison de la demi-vie de reconstitution du KHPM qui est de 50-60 h).

La prise d'acide tranexamique doit être évitée dans les 48h précédant le dosage, celui-ci pouvant fausser les résultats en altérant l'amplification des activités amidases. Il conviendra d'acheminer deux échantillons sur tube citraté (conditions : à température ambiante, délai < 48h). Il est essentiel de préciser sur l'échantillon acheminé en laboratoire si celui-ci a été prélevé en crise/prise de médicament potentiellement déclenchant [89, 90].

5.3.3.2 Explorations des kininases

La baisse d'activité des kininases (enzyme de conversion de l'angiotensine, aminopeptidase P, carboxypeptidase N et dipeptidyl peptidase IV) est liée, le plus fréquemment, à la prise d'un médicament de type IEC, sartans ou gliptines. Cependant des cas d'angio-oedèmes héréditaires peuvent être observés par déficit en kininases [95], ce que permet d'explorer ces tests [89].

L'activité peptidase de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est évaluée par cinétique spectrophotométrique grâce au substrat « Phe-Ala-Pro-Gly-Gly» (kit de dosage commercial : ACE Kinetic®, Bühlmann Laboratories AG, Suisse).

L'activité de l'aminopeptidase P est évaluée par cinétique fluorimétrique, grâce au substrat FRET Lys(Dnp)-Pro-Pro-Gly-Lys(Abz). Si son activité est faible sur deux prélèvements distincts, une recherche génétique du polymorphisme - 2399A du gène XPNPEP2 peut être réalisé.

L'activité de la carboxypeptidase N est évaluée par cinétique fluorimétrique, grâce au substrat Dns- Ala-Arg. En cas de déficit de plus de 50%, la baisse de l'activité carboxypeptidase N est associée à des crises d'angio-oedèmes récurrentes.

L'activité amidasique de la dipeptidyl peptidase IV est évaluée par cinétique spectrophotométrique grâce au substrat L-Gly-Pro-pNA.

Il conviendra d'acheminer deux échantillons sur tube citraté (conditions : à température ambiante, délai < 48h) [89].

5.3.4 Exploration génétique

Toute recherche génétique nécessite un consentement écrit du patient ou de son tuteur légal, une attestation de conseil génétique, une fiche de renseignements mentionnant, entre autres, l'histoire clinique, les antécédents familiaux et le résultat de l'exploration de C1-inhibiteur [89].

Dans un contexte d'histoire familiale d'angio-oedème, la recherche génétique doit être réalisée chez le cas index, les membres de la famille symptomatiques et les membres au premier degré n'ayant jamais eu de symptômes (la première crise pouvant être tardive). Pour les angio-oedèmes héréditaires de type 1 ou 2, un examen de débrouillage au préalable par dosage du C1 inhibiteur (pondéral et fonctionnel) et du C4 sera réalisé.

Le diagnostic prénatal, par ponction de villosité chorale ou amniocentèse [96], n'est pas proposé en France.

5.3.4.1 Angio-oedèmes héréditaires de types 1 et 2

Les angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2 sont dus à une anomalie du gène SERPING1. Les mutations sont recherchées par une technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) plus ou moins complétée par une technique de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou NGS (Next Generation Sequencing) [89]. Du fait de la fréquence des mutations de novo (25 à 30%) une recherche génétique se justifie également chez un cas isolé, après élimination d'un déficit acquis [69]. En cas de confirmation de mutation de novo, la recherche est effectuée chez la descendance.

5.3.4.2 Angio-oedème héréditaire de type 3

Le diagnostic d'angio-oedème héréditaire de type 3 suspecté cliniquement, peut être confirmé par une recherche génétique. Cette recherche est le plus souvent négative au vu de l'état actuel des connaissances.

Il est effectué un séquençage-PCR des mutations les plus fréquentes du gène du facteur XII (par exemple: mutations faux-sens p.Thr328Lys et p.Thr328Arg, délétion c.971_1018 + 24del 72 et duplication c.892_909dup) [73, 74].

Il a été mis en évidence des mutations de l'angiopoéitine 1 (par exemple mutation faux-sens c.807G> T, p.A119S) [75] et du plasminogène (mutation c.9886A> G localisée dans l'exon 9, conduisant à la mutation faux-sens p.Lys330Glu (K330E) dans le domaine kringle 3 de la protéine plasminogène) mais elles ne sont pas recherchées en pratique courante [76].

5.3.4.3 Autres recherches génétiques

En cas d'activité diminuée de l'aminopeptidase P, confirmée sur deux prélèvements, il sera réalisé une recherche de polymorphisme génétique du gène XPNPEP2 (plus souvent présent dans la population afro-américaine) [80].

5.3.5 Particularités chez l'enfant

Les dosages sanguins sont identiques à ceux de l'adulte [97]. Le dosage du C1q n'est généralement pas réalisé ; les angio-oedèmes acquis se manifestant vers l'âge de 40 ans.

Avant l'âge de 1 an, leurs concentrations sont physiologiquement abaissées ce qui peut fausser les résultats. Les taux sanguins pondéraux et fonctionnels de C1-inhibiteur sont de 70% et de 61,8% des valeurs normales chez l'adulte [98, 99]. A la naissance, les taux de complément sérique sont influencés par le poids de naissance et l'âge gestationnel et le C4 reste généralement bas dans la première année de vie [98].

Les dosages ne peuvent donc être considérés comme fiables et de même valeur diagnostique que chez l'adulte, seulement à partir de 1 an.

Tout dosage chez un nourrisson devra être répété après l'âge de 1 an.

Un dosage initial chez un enfant de plus de 1 an retrouvant un taux anormal en C1-inhibiteur/C4 est à confirmer par un deuxième dosage à 3 mois du premier [100].

Les nouveau-nés et enfants asymptomatiques, avec une histoire familiale d'angio-oedèmes héréditaires, sont à considérer comme à risque. Ils devront faire l'objet d'un dépistage systématique soit par dosage du C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) associé au C4 en cas d'angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2, soit par recherche génétique directe en cas d'antécédent au premier degré d'angio-oedème de type 3. Les dosages du C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) et du C4 peuvent se pratiquer directement au sang du cordon à la naissance ou par prélèvement sanguin de sang veineux. Le résultat (positif ou négatif) sera à confirmer par un deuxième prélèvement après l'âge de 1 an [100].

5.3.6 Tableau récapitulatif de l'interprétation des résultats

En pratique sont réalisés en première intention, les dosages du C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) et du C4. En cas de déficit en C1-inhibiteur et/ou C4 les dosages seront confirmés par un deuxième prélèvement à trois mois d'intervalles [7].

L'interprétation des résultats des différents dosages est synthétisée dans le tableau 5.

	<i>C1 inhibiteur pondéral</i>	<i>C1 inhibiteur fonctionnel</i>	<i>C1q</i>	<i>C4</i>	<i>anticorps anti C1-inhibiteur</i>	<i>mutation génétique</i>
AOH type 1	↘	↘	N	↘	négatif	SERPING1
AOH type 2	N ou ↗	↘	N	↘	négatif	SERPING 1
AOH type 3	N	N	N	N	négatif	FXII, angiopoïétine 1, plasminogène
AOA type 1	↘	↘	↘	↘	négatif	négatif
AOA type 2	↘	↘	↘	↘	positif	négatif

Tableau 5: Diagnostic biologique des angio-oedèmes à bradykinine

AOH : angio-oedème héréditaire, AOA : angio-oedème acquis, FXII : facteur XII.

6. Angio-oedème non-histaminergique et sans déficit en C1-inhibiteur dit sporadique idiopathique

Bradykinique				Histaminique		Mécanisme inconnu
<i>Déficit pondéral et/ou fonctionnel en C1- inhibiteur</i>		<i>C1-inhibiteur normal</i>		<i>IgE médiée</i>	<i>Non IgE médiée</i>	
<i>héréditaire</i>	<i>acquis</i>	<i>héréditaire</i>	<i>acquis</i>			
type 1 et 2	type 1 et 2	type 3	médicamenteux	avec signe d'anaphy- laxie	sans signe d'anaphy- laxie (aigu et chronique spontané/ inductible)	idiopathique

Il existe un groupe frontière entre angio-oedèmes à bradykinine et histaminique, résultant probablement de l'intrication des deux mécanismes, il s'agit des angio-oedèmes sans déficit en C1-inhibiteur sporadique idiopathique.

L'angio-oedème idiopathique est défini par au moins 3 épisodes d'angio-oedèmes en 6 à 12 mois, sans étiologie retrouvée par les investigations cliniques et para-cliniques excluant les autres causes d'angio-oedèmes [101].

Les taux de C1 inhibiteur (pondéral et fonctionnel) et C4 sont normaux. Il résiste à un traitement antihistaminique bien conduit. Il n'y a pas d'histoire familiale associée.

L'âge de début des symptômes est compris entre 36 et 42 ans. L'oedème est principalement de localisation faciale, suivi par des localisations abdominales et aux voies aériennes supérieures. Il est de courte durée (le plus souvent moins de 48 h), mais les récurrences sont fréquentes justifiant la prise d'un traitement prophylactique [102, 103].

7. Distinction clinique entre angio-oedème histaminique et bradykinique

La distinction clinique entre angio-oedème histaminique et angio-oedème bradykinique est difficile, d'autant plus lorsque l'angio-oedème est isolé et qu'il est localisé à la face [21].

Pour s'aider, il faudra rechercher des signes accompagnateurs, s'appuyer sur l'horaire et les circonstances de survenue, la durée de la crise, la réponse aux antihistaminiques, les antécédents personnels ou familiaux et les prises médicamenteuses associées.

Les caractéristiques décrites précédemment sont résumés dans la figure 7 :

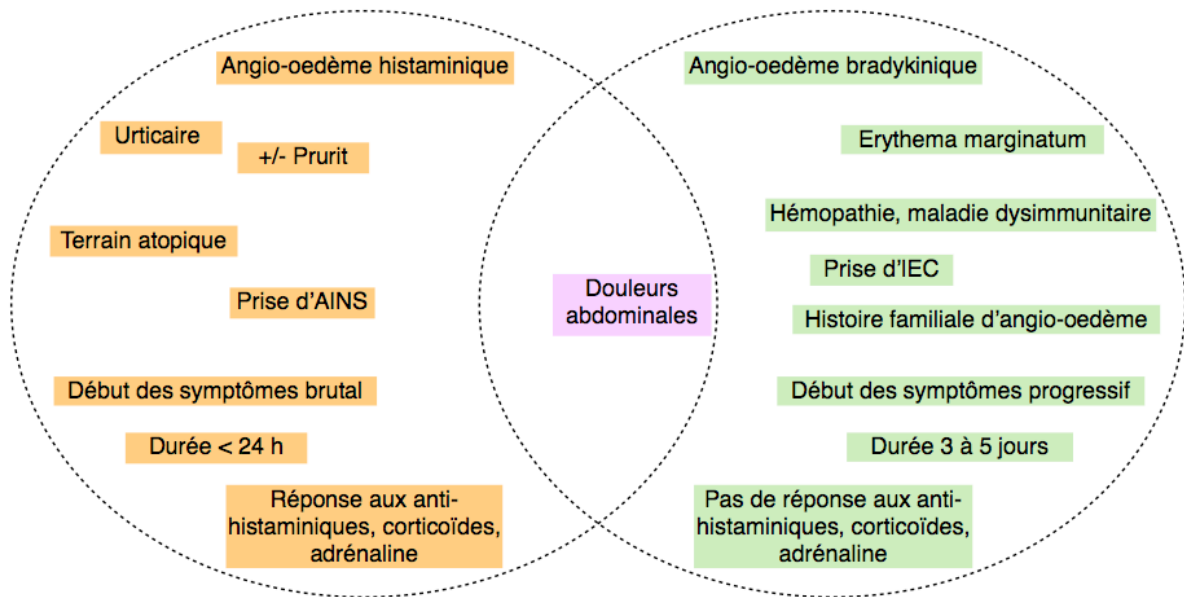


Figure 7 : Différences cliniques entre angio-oedème histaminique et bradykinique (d'après Du-Thanh et al [66]). AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

8. Arbre décisionnel diagnostique devant un angio-oedème

Pour faciliter la prise en charge il est proposé des arbres diagnostiques.

Chez l'adulte :

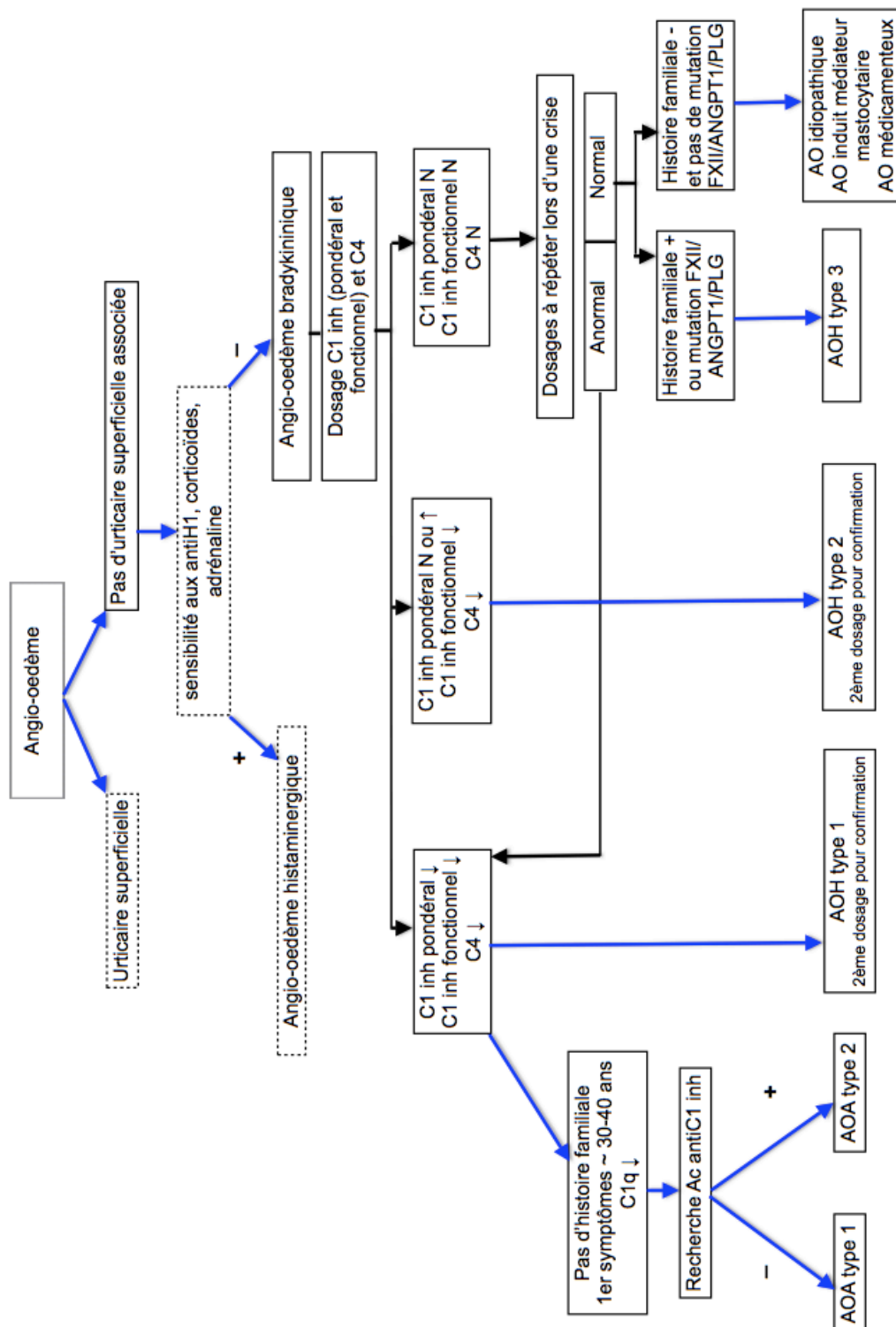


Figure 8 : arbre décisionnel diagnostique adulte (selon Maurer et al, [7]). AntiH1 : antihistaminiques H1, C1 inh : C1 inhibiteur, FXII : facteur XII, ANGPT1 : angiotensinogène, PLG : plasminogène, AO : angio-oedème, AOH : angio-oedème héréditaire, AOA : angio-oedème acquis, N : normal.

Chez l'enfant sur le même modèle :

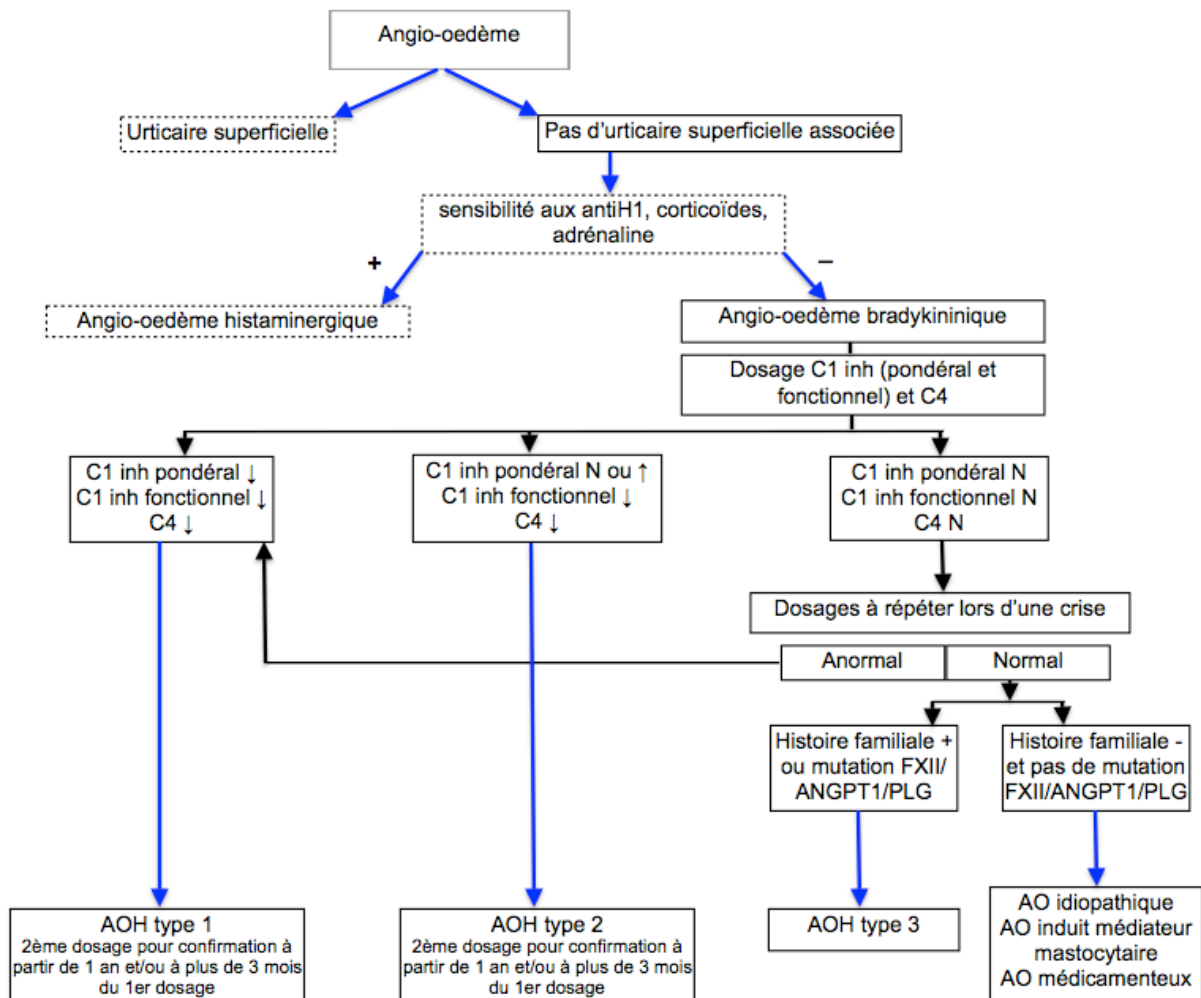


Figure 9 : arbre décisionnel diagnostique enfant (d'après Maurer et al, [7]). AntiH1 : antihistaminiques H1, C1 inh : C1 inhibiteur, FXII : facteur XII, ANGPT1 : angiopoéitine 1, PLG : plasminogène, AO : angio-oedème, AOH : angio-oedème héréditaire, AOA : angio-oedème acquis, N : normal.

9. Diagnostic différentiel

L'angio-oedème peut être confondu avec d'autres étiologies qu'il conviendra de distinguer afin de limiter les investigations paracliniques et l'administration de thérapeutiques inutiles.

Un angio-oedème est, par définition, localisé. L'oedème est non inflammatoire, non permanent et ne laisse aucune séquelle en régressant. Il n'est pas constaté de

variation significative du poids en cas de crise d'angio-oedème histaminique ou bradykinique [104].

9.1 Oedème généralisé

Devant un oedème généralisé, il faudra éliminer une rétention hydrosodée d'origine cardiaque, hépatique, rénale, par hypoprotidémie ou hypothyroïdie. Certaines formes d'oedèmes généralisés peuvent évoluer par poussées (oedème cyclique idiopathique ou syndrome d'hyperperméabilité capillaire paroxystique) ou être faussement localisés (par action de la pesanteur) ce qui rend la présentation clinique piégeuse. La prise de poids lors des poussées ou en cas d'oedème déclive oriente le diagnostic vers un oedème généralisé [104].

9.2 Oedème localisé

9.2.1 Oedème localisé inflammatoire

9.2.1.1 Oedème localisé inflammatoire aigu

Il faudra suspecter en premier lieu une étiologie infectieuse (dermohypodermite, cellulite, envenimation). Un oedème des paupières ou de la face est décrit en cas de pathologie infectieuse virale (EBV : signe de Hoagland, HSV, VZV), bactérienne (parotidite, sinusite, dacryocystite), parasitaire (filariose, trichinose, trypanosomiase américaine) [104, 105].

La présence de fièvre et d'une porte d'entrée, associées à des signes inflammatoires biologiques +/- des prélèvements infectieux positifs orientent le diagnostic.

Un emphysème sous-cutané (après traumatisme ou pneumothorax) peut mimer un angio-oedème [106]. La présence à la palpation d'une crépitation neigeuse fera demander une imagerie qui confirmera la présence d'air dans les tissus mous et écartera l'angio-oedème.

Un simple traumatisme peut également occasionner un oedème. Le caractère récidivant d'oedème localisé à la suite de traumatisme doit faire suspecter un angio-oedème à bradykinine.

Un eczéma aigu peut provoquer un oedème important. Dans certaines localisations, notamment les paupières, il est piégeur et peut-être facilement confondu avec un angio-oedème.

Un syndrome d'activation mastocytaire, dans le cadre ou non d'une mastocytose systémique, peut être responsable d'authentique angio-oedème. La présence d'autres signes cliniques et symptômes oriente sur ce diagnostic et permet sa distinction avec les angio-oedèmes histaminiques.

9.2.1.2 Oedème localisé inflammatoire subaigu

Certaines maladies auto-inflammatoires peuvent donner des oedèmes localisés (exemple le syndrome périodique associé au récepteur 1 du TNF α ou TRAPS [105]). C'est également le cas des connectivites (oedèmes palpébraux dans la dermatomyosite et le lupus, oedème des doigts et des mains dans la sclérodermie systémique, parotidite dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, le syndrome de Sharp...), et des vascularites (périartérite noueuse) [104, 107].

Des oedèmes localisés en regard des articulations comme dans l'urticaire retardé à la pression devront faire écarter une polyarthrite ou une ténosynovite.

Là encore, la présence d'autres éléments sémiologiques cliniques associée à des anomalies biologiques et radiologiques redresseront le diagnostic.

9.2.2 Oedème localisé non inflammatoire

Les thromboses veineuses profondes ou compressions veineuses peuvent donner des oedèmes localisés. Un lymphoedème est de diagnostic aisé quand il concerne tout un membre.

L'orbitopathie basedowienne évolue initialement par poussées pouvant mimer un angio-oedème. La recherche d'autres signes de dysthyroïdies en cas d'oedème palpébral isolé, avec aspect d'oeil exorbité orientera le diagnostic.

Le syndrome cave supérieur peut initialement donner un oedème de la face fluctuant pouvant être pris à tort pour un angio-oedème. Il tend à se chroniciser et d'autres manifestations cliniques orientent sur celui-ci (cyanose du visage, céphalées, circulation veineuse collatérale thoracique).

Les granulomatoses à localisation oro-faciale peuvent poser le problème de diagnostic différentiel avec un angio-oedème [108].

Le syndrome de Melkersson-Rosenthal est caractérisé par une triade clinique souvent d'expression incomplète : oedème récidivant du visage, langue plicaturée ou scrotale et paralysie faciale périphérique. Il en existe une forme monosymptomatique donnant juste un oedème labial : la chéilite granulomateuse de Miescher. Les poussées durent parfois plus de 7 jours et l'évolution se fait vers un gonflement permanent ce qui écarte un angio-oedème [108].

Des pathologies systémiques granulomateuses : sarcoïdose et maladie de Crohn peuvent aussi mimer un angio-oedème [108].

La biopsie confirme le diagnostic en mettant en évidence des granulomes.

Des formes localisées d'oedèmes de la face sont décrits avec des tumeurs oro-faciales, des lymphomes ou des maladies rares telles que le scléroedème de Buscke. Ces oedèmes sont fixes et chroniques.

9.3 Le syndrome de Gleich

Très rare, c'est un syndrome qui associe des angio-oedèmes (atteinte préférentielle du visage, du cou, des extrémités et du tronc), une urticaire superficielle, une prise de poids pouvant aller jusqu'à 20% du poids de base et une fièvre. Il évolue de manière cyclique par poussées. Biologiquement, une hyperéosinophilie sera présente. Celle-ci peut être majeure et persister entre les crises [109].

10. Prise en charge thérapeutique

10. 1 Prise en charge thérapeutique des angio-oedèmes histaminiques

10.1.1 Présentation des différents traitements disponibles en France et mode d'action

10.1.1.1 Les antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 sont utilisés dans le traitement de l'urticaire superficielle et profonde depuis les années 1950.

Ils ont une action purement symptomatique. Les antihistaminiques H1 de 2ème génération sont des antagonistes non compétitifs, puissants et très sélectifs de l'histamine au niveau de ses récepteurs H1 périphériques.

Dans l'angio-oedème, les antihistaminiques agissent sur les récepteurs H1 vasculaires, permettant d'inhiber la vasodilatation et la perméabilité capillaire. Ils inhibent également la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF, GM-CSF...) par les mastocytes, ou l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales réduisant le recrutement cellulaire.

Les antihistaminiques H1 de première génération ont des effets anticholinergiques et sédatifs sur le système nerveux central occasionnant somnolence, prise de poids, bouffées de chaleur, sécheresse buccale, céphalées, insomnies, troubles du transit. Ils sont encore prescrits, soit pour leur mode d'administration (dexchlorphéniramine en intraveineux, méquitazine en sirop chez l'enfant de plus de 2 ans) soit pour leurs effets sédatifs (ex: hydroxyzine).

Il leur est préféré les antihistaminiques H1 de seconde génération qui ont moins d'effets sédatifs et anticholinergiques. Il peut persister un faible effet sédatif, qui est le principal effet indésirable à forte dose. Les différentes classes ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'urticaire en France sont regroupées dans le tableau 6. La posologie dépend de l'âge et/ou du poids.

Les demi-vies des antihistaminiques de 2ème génération vont de 7 h (cétirizine) à 14 h (fexofénadine).

<i>Médicament</i>	<i>Age autorisé</i>	<i>Galénique</i>	<i>Posologie</i>
Desloratadine	À partir de 1 an	Sirop, comprimé	Adulte et enfant > 12 ans: 5mg/j Enfant: 1.25 mg/j de 1 à 5 ans et 2.5 mg/ j de 6 à 11 ans
Cétirizine	A partir de 2 ans	Sirop, comprimé	Adulte et enfant > 12 ans: 10mg/j Enfant: 2,5 mg *2/j de 2 à 6 ans et 5 mg*2/ j de 6 à 12 ans
Lévocétirizine	A partir de 6 ans	Comprimé	5mg/j
Loratadine	A partir de 2 ans et plus de 30kg	Comprimé	10mg/j
Ebastine	A partir de 12 ans	Comprimé pelliculé et orodispersible	10mg/j
Fexofénadine	A partir de 12 ans	Comprimé	180mg/j
Rupatadine	A partir de 12 ans	Comprimé	10mg/j
Bilastine	A partir de 12 ans	Comprimé	20mg/j
Mizolastine	A partir de 12 ans	Comprimé	10mg/j

Tableau 6 : Les antihistaminiques H1 de 2ème génération disponibles en France ayant l'AMM dans l'urticaire chronique

10.1.1.2 L'omalizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, IgG1κ qui se fixe aux IgE et empêche leur liaison sur le récepteur de haute affinité de l'IgE (FcεRI) exprimé à la surface des mastocytes [110].

Les mécanismes précis de son action dans l'urticaire chronique ne sont pas encore connus. L'omalizumab entraîne une réduction significative et rapide des taux sériques d'IgE, qui pourrait conduire à une désensibilisation non spécifique des mastocytes dans la peau [111]. De plus, il a été démontré que l'omalizumab diminue le nombre de récepteurs IgE sur les cellules effectrices (les mastocytes et les basophiles), mais aussi sur les cellules dendritiques, ce qui pourrait inhiber des

aspects plus chroniques de l'inflammation allergique impliquant l'activation des cellules T [112]. Il entraînerait également une apoptose des éosinophiles [113].

L'omalizumab est administré à la posologie de 300mg (prescription de deux seringues injectables de 150mg) en sous-cutané toutes les 4 semaines.

Il est déconseillé en cas d'hypersensibilité au latex.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont : céphalées, réactions au site d'injection, arthralgies, alopecies. Ces effets secondaires concerneraient environ 13% des patients traités [114]. Il n'a pas été constaté d'évènement indésirable grave.

Sa demi-vie est en moyenne de 24 jours.

10.1.1.3 La ciclosporine

La ciclosporine a des propriétés immunomodulatrices. Elle agit directement sur l'activité des lymphocytes T et indirectement en inhibant le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF) [110]. Elle réduirait les taux d'auto-anticorps de type IgG qui agissent contre la sous unité α du récepteur Fc ϵ RI, ou plus rarement contre les IgE, présents dans l'hypersensibilité de type II [115, 116].

Elle a des effets anti-inflammatoires en inhibant la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF α) et la synthèse de novo des prostaglandines [117].

Elle est prescrite dans l'urticaire chronique résistante, aux posologies de 3 à 5 mg/kg/jour, répartie en deux prises journalières, pendant plusieurs mois (3 mois en moyenne).

Elle est contre-indiquée en association à des produits contenant du millepertuis et aux médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P (bosentan, dabigatran, aliskiren). De nombreuses interactions médicamenteuses sont également à prendre en compte.

Ses principaux effets indésirables sont : altération de la fonction rénale, hypertension artérielle, dyslipidémie, diarrhées, nausées, anorexie, tremblement des extrémités et hirsutisme. Ce traitement nécessite un contrôle régulier clinique et biologique.

Sa demi-vie est variable pouvant aller jusqu'à 24 h.

10.1.1.4 L'adrénaline

L'adrénaline, est indiquée dans le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques de grade supérieur ou égal à 2. C'est une hormone à action vasoconstrictrice, bronchodilatatrice et tachycardisante.

En hospitalier, elle s'utilise à la dose de 0,01 mg/kg en intraveineux ou intramusculaire.

En extra-hospitalier, elle est disponible en France sous forme de dispositif auto-injectable (ANAPEN® ou EPIPEN®) dosé à :

- 0,15 mg / 0,30 ml chez l'enfant de moins de 20 kg,
- 0,30 mg / 0,30 ml chez l'enfant de plus de 20 kg et adulte.

Il existe deux autres dispositifs commercialisés :

- JEXT® dosé à :

- 150 µg / 0,15 ml chez l'enfant de 15 kg à 30 kg (non recommandé chez l'enfant de moins de 15 kg)
- 300 µg / 0,30 ml chez l'enfant de plus de 30 kg et adulte.

- EMERADE® dosé à :

- 150 µg / 0,15 ml chez l'enfant de 15 kg à 30 kg (non recommandé chez l'enfant de moins de 15kg)
- 300 µg / 0,30 ml chez l'enfant de plus de 30 kg
- 300 µg / 0,30 ml chez l'adolescent et l'adulte si moins de 60 kg
- 300 µg / 0,30 ml à 500 µg / 0,50 ml chez l'adolescent et l'adulte si plus de 60 kg.

L'administration se fait en intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse, directement au contact de la peau ou au travers des vêtements. L'auto-injecteur est à usage unique.

Les effets indésirables d'une injection d'adrénaline sont le plus souvent mineurs et transitoires : palpitations, dyspnée, pâleur, étourdissements, asthénie, tremblements,

anxiété, céphalées, fièvre, hypertension artérielle. Certains plus sévères mais rares : arythmie cardiaque létale, œdème pulmonaire et hémorragie cérébrale.

Il n'y a aucune contre-indication stricte à son utilisation si le pronostic vital est engagé.

Sa demi-vie est de 2 à 3 minutes.

10.1.2 Traitement de l'angio-œdème histaminique

Dans tous les cas, un facteur déclenchant est identifié, il faudra essayer de l'éliminer ou de le contrôler : éviction de l'allergène, régime alimentaire, arrêt du médicament incriminé, limitation des expositions au chaud/froid/effort (pour l'urticaire au chaud/froid/cholinergique), traitement d'une infection sous-jacente...

Une prise d'antihistaminique deux heures (délai raccourci à 30 min pour les antihistaminiques sous formes de lyophilisat oral) avant une exposition susceptible de déclencher une poussée est suggérée [6].

Il est déconseillé la prise de médicaments pouvant aggraver les poussées (AINS et par extension l'aspirine).

La corticothérapie systémique (0,5 à 1 mg/kg/j), au maximum 10 jours, peut aider en cas d'angio-œdème sévère ou d'exacerbation d'une urticaire chronique.

10.1.2.1 Chez l'adulte

10.1.2.1.1 Traitement d'un angio-œdème aigu

Il faut rechercher, en premier lieu, la présence ou non de signe d'anaphylaxie.

Les antihistaminiques H1 par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse sont le traitement de première intention, prescrits seul en l'absence de signe de gravité (pas de signe d'anaphylaxie, ou grade 1) et en association aux autres traitements (adrénaline 0,01 mg/kg et corticoïdes 1 mg/kg) si signes de gravité [21, 22]. L'antihistaminique sera à poursuivre au décours sur 7 à 10 jours en prévention d'un phénomène de rebond.

Les corticoïdes sont de moins en moins indiqués dans la prise en charge de l'angio-oedème et sont à réserver aux angio-oedèmes touchant les voies aériennes supérieures et la face ou associés à des signes d'anaphylaxie.

En cas de signe d'anaphylaxie (\geq grade 2) ou d'angio-oedème des voies aériennes supérieures avec détresse respiratoire, une injection d'adrénaline en intramusculaire dans la cuisse devra être immédiatement réalisée à la dose de 0,3 à 0,5mg (0,01mg/kg) [118].

Elle est à administrer avant même l'arrivée du patient à l'hôpital et à répéter toutes les 5 minutes jusqu'à amélioration.

Les injections sont accompagnées des mesures habituelles de réanimation lors de la prise en charge hospitalière (pose d'une voie veineuse, remplissage vasculaire, scope, préparation du matériel d'intubation, massage cardiaque externe si arrêt cardio-respiratoire...) [21, 22].

En cas d'atteinte des voies aériennes supérieures et/ou symptômes respiratoires il sera associé des aérosols de β 2-mimétique (salbutamol).

Une hospitalisation est impérative dans les 24 h suivant un angio-oedème dyspnéisant ou choc anaphylactique devant un possible effet rebond.

Un patient ayant un antécédent d'angio-oedème devra avoir en sa possession une trousse d'urgence (cf 11.6.1 *Trousse d'urgence*).

Si une allergie est mise en évidence le patient devra porter une carte mentionnant le nom de l'allergène (cf 11.6.2 *Carte patient*).

10.1.2.1.2 *Traitement des angio-oedèmes chroniques*

a) *Traitement des angio-oedèmes chroniques spontanés*

Le but du traitement est un contrôle complet des poussées d'angio-oedème / d'urticaire tout en prenant en considération les effets indésirables des traitements et la qualité de vie du patient.

Un traitement au long cours quotidien est préférable plutôt qu'un traitement à la demande des poussées [6].

En première intention un antihistaminique H1 de 2ème génération est débuté à la posologie AMM de 1 comprimé par jour [6]. L'efficacité est évaluée 2 à 4 semaines après l'introduction du traitement. S'il persiste des poussées invalidantes à ces doses standard, malgré un traitement bien conduit et l'éviction de potentiel facteur déclenchant, la dose sera augmentée jusqu'à 4 fois par jour [6]. Il est préférable de majorer la posologie du même antihistaminique que d'en associer deux différents. Il a été montré une efficacité, avec maintien d'une bonne tolérance, d'une quadruple dose de bilastine, cétirizine, desloratadine, ébastine, fexofénadine, lévocétirizine, rupatadine [6]. Il n'est pas recommandé d'augmenter les antihistaminiques à plus de 4 fois par jour [6].

Si l'urticaire ne cède pas à 4 fois la dose d'antihistaminique H1 de 2ème génération pendant 1 à 4 semaines, un traitement de 3ème ligne par omalizumab est indiqué [6]. Il est introduit à la posologie de 300mg (2 injections sous-cutanées de 150mg) toutes les 4 semaines, tout en maintenant les antihistaminiques à 4 fois par jour.

Environ 65% des patients avec une urticaire chronique spontanée rapportent une réponse complète à l'omalizumab, 25% obtiennent une réponse partielle et environ 15% n'ont pas ou très peu de réponse [114, 119]. Son efficacité a été démontrée lors de sa réintroduction si rechute après l'arrêt [120]. Cependant la présence d'angio-oedème pourrait être un facteur prédictif de moins bonne réponse [121]. Comme certains patients ont un profil de réponse lent et ne constatent une amélioration qu'après 12 à 16 semaines de traitement, il est recommandé d'administrer l'omalizumab pendant au moins 6 mois avant d'envisager d'autres options thérapeutiques [6]. Une réévaluation du patient 3 mois après son introduction est conseillée de façon à juger si la poursuite à 6 mois est tolérable.

Si un échec de l'omalizumab est constaté, avec une maladie persistante sévère et invalidante, un traitement de 4ème intention est indiqué. La ciclosporine est le traitement de 4ème intention, elle a une efficacité qui a été démontrée dans l'urticaire chronique spontanée [6, 116, 122, 123] mais elle a également de nombreux effets secondaires et contre-indications.

D'autres traitements ont été employés avec succès dans l'urticaire chronique spontanée sur de petites séries de cas et ne font pas actuellement l'objet de

recommandations : montelukast [124], dapsons [125], immunoglobulines intraveineuses [126], plasmaphérèse dans l'urticaire chronique idiopathique et auto-immun [127, 128], anti TNFa [129], rituximab [130], methotrexate [131], ...

La nécessité de continuer le traitement sera réévaluée tous les 3 à 6 mois, en effet la sévérité des angio-oedèmes est fluctuante et peut céder spontanément.

Ces recommandations ont abouti à un algorithme de prise en charge de l'urticaire chronique exposé à la figure 10.

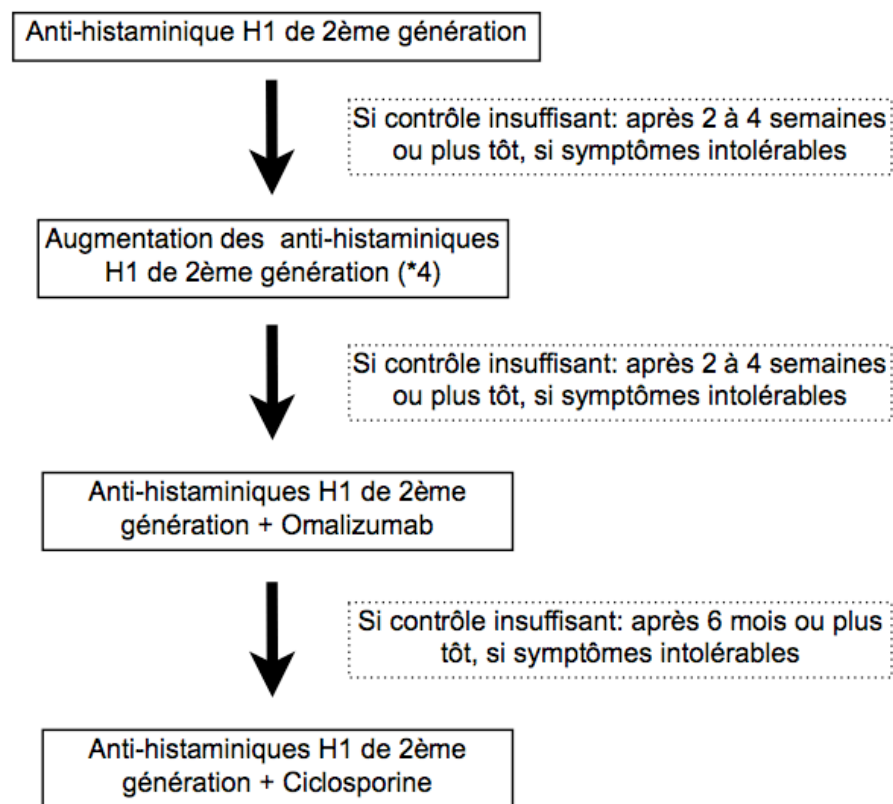


Figure 10 : Algorithme de traitement de l'urticaire chronique (selon Zuberbier et al [6]).

b) Traitement des angio-oedèmes chroniques inductibles

L'algorithme de prise en charge est identique [48].

Bien qu'il n'existe pas en France d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, l'omalizumab a montré une efficacité dans l'urticaire chronique

inductible [48, 132] : au froid [133], à la chaleur [134], cholinergique [135], solaire [136], retardée à la pression [137], dans le dermatographisme [138], et est indiquée en 3ème ligne thérapeutique dans ces étiologies [48].

Une désensibilisation peut être utile dans certaines urticaires (alimentaire, cholinergique, froid, solaire). Elle consiste en une exposition progressive et croissante au stimulus physique ou à l'aliment. Cette exposition doit être d'initiation hospitalière puis prolongée dans le temps par un traitement de maintenance. Cette désensibilisation peut être mal acceptée par le patient et difficilement réalisable. Elle sera employée en cas d'échec d'un traitement anti-histaminique chez un patient volontaire et motivé, avant la proposition de mise sous omalizumab [48].

En dernière intention, ont été testés avec succès dans de petites séries de cas : la ciclosporine et la photothérapie dans le dermatographisme [139], l'anakinra et l'etanercept dans l'urticaire au froid [140, 141], les antiTNF α , le montelukast et la dapsons dans l'urticaire retardée à la pression [142 - 144], les immunoglobulines intraveineuses et la ciclosporine dans l'urticaire solaire [145, 146].

c) Perspectives thérapeutiques

D'autres biothérapies sont à l'étude dans l'urticaire chronique spontanée [2, 147 - 149]:

- Le ligelizumab : anticorps monoclonal humanisé anti-IgE, d'action similaire à l'omalizumab mais dont l'affinité aux IgE est supérieure (6 à 9 fois). Il a un excellent profil de tolérance.
- Le quilizumab : anticorps monoclonal humanisé anti-IgE ciblant une protéine membranaire d'expression des IgE entraînant une altération de l'interaction des IgE avec les lymphocytes B. Il a un excellent profil de tolérance.
- Le reslizumab, benralizumab et mepolizumab : anticorps monoclonaux anti-IL5.
- Le riloncept et le canakinumab : anticorps monoclonaux anti-IL1.
- AZD1981 : antagoniste des récepteurs à la prostaglandine de type 2 (qui est exprimé par les éosinophiles, basophiles et lymphocytes Th2). L'expression de ce récepteur a été prouvée comme augmentée par les éosinophiles des patients souffrant d'urticaire chronique spontanée. Son inhibition pourrait bloquer le chimiotactisme des éosinophiles et basophiles dans les tissus enflammés.

- Des inhibiteurs de tyrosine kinase sont à l'étude : Bruton tyrosine kinase (GDC-0853) et Spleen tyrosine kinase (GSK2646264) dans l'urticaire chronique spontanée et inducible au froid.
- La voie de l'IL-6 est également étudiée avec des succès rapportés du tocilizumab chez des patients souffrant de vascularite urticarienne .
- Enfin sont aussi explorés : thérapies ciblés sur le complément C5 et/ou le récepteur du complément C5 (Eculizumab), sur le récepteur H4, sur des molécules d'adhésion (ICAM-1, ELAM-1 and VCAM-1), des antagonistes de la substance P (aprépitant) et anti-IL4 (pitrakinra, AMG-317) / IL13 (anrukinzumab, lebrikizumab, tralokinumab) ciblant plus le prurit.

10.1.2.2 Chez l'enfant

a) Traitement d'un angio-oedème aigu

La prise en charge thérapeutique est identique à celle de l'adulte.

Le patient, et/ou sa famille, devra disposer d'une trousse d'urgence (cf 11.6.1 *Trousse d'urgence*).

Un plan d'accueil individualisé pour l'école sera à mettre en place si allergies (cf 11.6.3 *Projet d'accueil individualisé*).

Le calendrier vaccinal obligatoire n'est pas modifié en cas d'allergie à l'œuf (cf 11.1 *Calendrier vaccinal*).

b) Traitement des angio-oedèmes chroniques

Le traitement de première intention est un anti-histaminique H1 de 2ème génération à dose standard (AMM) prescrit sur une période prolongée. Il est préférable d'employer les anti-H1 de 2ème génération comme chez l'adulte par rapport à la 1ère génération [6, 150].

Cétirizine, desloratadine, fexofénadine, lévocétirizine, rupatadine, bilastine et loratadine ont été étudiés chez l'enfant et ont un bon profil de sécurité et tolérance [6,

48]. Le choix dépendra de l'âge de l'enfant, de la galénique disponible (sirop, comprimé...) +/- de son poids.

L'augmentation des posologies d'antihistaminiques se fera prudemment et peut aller jusqu'à 4 fois la dose AMM [6, 48, 150]. L'augmentation de dose d'une classe d'antihistaminique est préférable à l'association de plusieurs. Aucune étude n'a clairement établi l'efficacité de cette escalade de doses dans l'urticaire chronique chez l'enfant, elle est basée sur l'extrapolation à partir d'études chez des adultes [150].

En troisième intention, devant une urticaire résistante, il pourra être associé aux antihistaminiques un traitement par omalizumab ou ciclosporine. Les études sont pauvres [151] et les recommandations restent prudentes précisant que si l'algorithme de prise en charge chez l'enfant est identique à celui de l'adulte [6], cette prescription reste à évaluer au cas par cas.

L'omalizumab a l'AMM chez l'adolescent de plus de 12 ans et est prescrit à la même posologie que chez l'adulte, soit 300mg en sous cutané toutes les 4 semaines.

Quelques cas ont été rapportés d'utilisation plus précoce dans l'urticaire chronique spontanée, le plus jeune enfant avait 8 ans [152]. Dans l'asthme allergique l'omalizumab est prescrit dès 6 ans à des doses variant de 75mg à 300mg toutes les 2 à 4 semaines, ce qui laisse suggérer un bon profil de tolérance [115].

La ciclosporine a montré son efficacité sur de petites séries de cas d'urticaires chroniques spontanées de l'enfant [123, 153]. Cependant sa toxicité reste importante avec de nombreux effets indésirables et contraintes pour l'enfant (surveillance biologique). Sa prescription dans d'autres indications en dermatologie pédiatrique, en fait un médicament plus connu du prescripteur qui pourrait avoir tendance à la préférer à l'omalizumab.

10.1.2.3 Chez la femme enceinte

L'algorithme de prise en charge reste identique chez la femme enceinte ou allaitante [6].

Il est préférentiellement employé comme antihistaminique la loratadine, la desloratadine, la cétirizine et la lévocétirizine qui ont fait l'objet de plus d'études [154]. Les antihistaminiques H1 de 1ère génération sont à éviter.

Des études n'ont pas montré de tératogénicité ou d'embryotoxicité de l'omalizumab [6, 155]. Sa prescription est à évaluer au cas par cas selon le rapport bénéfice-risque.

La ciclosporine peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin et d'une prématurité. Le risque d'infection materno-foetale est également accru. Cependant ce traitement n'est pas formellement contre-indiqué et son utilisation devra être évalué au cas par cas selon le rapport bénéfice-risque [6, *et selon les données du CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes*].

10.2 Prise en charge thérapeutique des angio-oedèmes à bradykinine

10.2.1 Présentations des différents traitements disponibles en France et mode d'action

10.2.1.1 Les concentrés en C1-inhibiteur

Il existe deux types de concentrés en C1-inhibiteur : les dérivés plasmatiques (Berinert® et Cinryze®) et les dérivés recombinants (Ruconest®). Ils sont à prescription hospitalière et s'administrent par voie intraveineuse en cas de crise.

Ces traitements se substituent à l'inhibiteur de la C1 estérase déficient ou non fonctionnel du patient.

Les dérivés plasmatiques se présentent sous forme de flacon-poudre unidose contenant chacun 500 unités d'inhibiteur de C1 (humain). La posologie du Berinert® est de 20 UI (unités internationales) par kilogramme de poids corporel. Sa demi-vie est de 33 h en moyenne [156]. Le Cinryze® est, quant à lui, utilisé à la dose de 1000 UI. Une deuxième dose de 1000 UI est administrée si réponse insuffisante à 1 h (délai raccourci en cas d'angio-oedème laryngé). Il est également prescrit en France, en dernière intention, dans le traitement prophylactique à long terme des crises d'angio-oedème, à 1000 UI/injection, deux fois par semaine. Sa demi-vie est de 56 h [156].

Les concentrés plasmatiques sont généralement bien tolérés et avec peu d'effets indésirables. Des cas de thromboses chez des patients à risques, de fièvre, de réaction au point d'injection, des éruptions cutanées et d'anaphylaxie ont été

rapportés [157, 158]. En raison de leur préparation à partir de sang ou de plasma humain, une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B est recommandée [6], cependant aucun cas n'est à déclarer de transmission de pathologies virales infectieuses [158].

Le seul dérivé recombinant disponible est le Ruconest®. Il se présente sous forme de flacon-poudre unidose contenant 2100 UI de conestat alpha (analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase humain, produit par la technique de l'ADN recombinant à partir du lait de lapines transgéniques) [159]. La quantité administrée dépend du poids du patient. Chez des sujets de poids inférieur à 84 kg, la posologie est de 50UI par kilogramme de poids corporel. Chez des sujets de plus de 84 kg une injection intraveineuse de 4200 UI est réalisée. Si la réponse clinique est insuffisante, une deuxième dose identique à la première pourra être administrée. Sa demi-vie est de 2,5-3 h [159]. La tolérance est généralement bonne, des céphalées sont fréquentes. D'autres effets indésirables tels que vertiges, paresthésie, diarrhées, urticaires sont décrits [159].

10.2.1.2 Antagoniste des récepteurs de la bradykinine de type 2

L'icatibant ou Firazyr®, disponible sous la forme de seringue pré-remplie de 30 mg / 3 ml, s'administre en injection sous-cutanée lente en cas de crise. Une seconde injection de Firazyr® est administrée 6 heures après la première en cas de réponse insuffisante ou récidive. De même une troisième injection peut être réalisée selon les mêmes conditions. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de Firazyr® sur une période de 24 heures. Sa demi-vie est de 1 à 2 h [160, 161]. Un apprentissage des techniques d'auto-injections est vivement conseillé de façon à autonomiser le patient et permettre une administration la plus précoce possible.

L'icatibant est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 [160, 161].

Les effets indésirables observés sont : troubles gastro-intestinaux, réactions au point d'injection, rashes, vertiges, congestion nasale. Sur le plan biologique une augmentation des transaminases peut être constatée [162].

10.2.1.3 Stéroïde androgène atténué

Le danazol ou Danatrol® est prescrit dans le traitement de fond des angio-oedèmes à bradykinine. Il s'administre per os, à dose progressivement croissante en recherchant la dose minimale efficace (début à 50-100 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à tripler la dose initiale) [7]. Sa demi-vie est de 4 h 40.

Le danazol augmente la synthèse hépatique du C1-inhibiteur et du C4 et l'expression de l'ARNm de C1-inhibiteur dans les cellules mononucléées du sang périphérique [163, 164]. Il aurait également un effet potentialisateur sur l'aminopeptidase P qui est impliquée dans l'inactivation de la kinine [95].

Il réduit la fréquence et la sévérité des crises [164].

Cependant à des doses élevées (> 100 mg/j) les effets secondaires sont nombreux et fréquents. Les moins bien supportés sont les dysménorrhées, la prise de poids et l'hirsutisme. Des céphalées, myalgies, bouffées de chaleur, acné, troubles de l'humeur peuvent également survenir. D'un point de vue biologique une élévation des CPK (créatinine phosphokinase), des perturbations du bilan hépatique et lipidique sont décrites [165]. Au long cours et aux doses élevées, ce traitement pourrait favoriser la survenue de tumeurs hépatiques [166]. Il est contre-indiqué pendant la grossesse (risque de virilisation du fœtus) et l'allaitement, en cas d'antécédents de maladies thromboemboliques, de porphyrie, d'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque sévère, de cancer androgéno-dépendant. La prise concomitante de statines est déconseillée (voire formellement contre-indiquée pour la simvastatine) en raison d'un sur-risque de myopathie et de rhabdomyolyse.

En pratique il faut établir un équilibre entre efficacité et tolérance [165].

La surveillance paraclinique du traitement comprend une numération-formule sanguine, un dosage des enzymes hépatiques et un bilan lipidique tous les 6 mois ; une échographie hépatique est conseillée tous les ans [7].

10.2.1.4 Anti-fibrinolytique

L'acide tranexamique ou Exacyl®, sous forme per os ou injectable s'emploie à des doses variant de 30 mg par kilogramme de poids corporel jusqu'à 6g/jour [167].

Sa demi-vie d'élimination est de 3 h (jusqu'à 10 h chez l'enfant).

Il agit directement sur la plasmine en se liant au plasminogène, entraînant une limitation de son activité [168].

Les effets indésirables sont : reflux gastro-oesophagien, diarrhée, risque de maladie thromboembolique, anaphylaxie, myalgie et élévation des enzymes musculaires.

Son utilisation est contre-indiquée en cas de thrombose veineuse ou artérielle (aiguë), de coagulation intravasculaire disséminée, d'insuffisance rénale grave ou d'antécédents de convulsion [167].

10.2.1.5 Macro-progestatif

L'acétate de chlormadinone ou Lutéran® (10 mg/jour, per os), et l'acétate de nomégestrol ou Lutényl® (5mg/jour, per os) sont prescrits en traitement de fond des angio-oedèmes à bradykinine chez la femme [169].

Les effets indésirables rapportés sont : dysménorrhée, métrorragie, majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, troubles de l'humeur.

Ils sont contre-indiqués en cas d'accidents thrombo-emboliques en évolution, de troubles de la coagulation, d'insuffisance hépatocellulaire, de porphyrie et de cancers gynécologiques [169, 170].

10.2.2 Traitement des angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2

10.2.2.1 Chez l'adulte

a) Traitement à la demande de la crise

Tout angio-oedème sévère doit être traité [169]. Un angio-oedème est considéré comme sévère, s'il affecte la face, et/ou les voies aériennes supérieures, et/ou en cas de crise abdominale douloureuse avec échelle visuelle analogique supérieure ou égale à 5 [169]. L'atteinte laryngée est une urgence qui nécessite un traitement médical efficace, associé à une prise en charge dans un service d'urgences possédant un plateau technique adéquat, si nécessité d'intubation ou de

trachéotomie [7]. Les crises peu sévères (par exemple angio-oedèmes des extrémités) ne doivent pas faire l'objet d'un traitement systématique si elles sont bien supportées [169].

Il est recommandé un traitement par concentré en C1-inhibiteur ou antagoniste de la bradykinine (recommandation grade A conférence consensus international 2016, réactualisée 2017 [7]).

Ce traitement devra être instauré le plus précocement possible. En effet plus le traitement de la crise est précoce et plus celle-ci sera de courte durée, et ce quelles que soient l'intensité et la gravité de l'angio-oedème [171]. L'apprentissage des auto-administrations par injection sous-cutanée ou même par voie intraveineuse devra donc être encouragé (cf 11.5 *Education thérapeutique*) [7, 172].

Devant une situation urgente et en l'absence des traitements suscités, il pourra être utilisé une perfusion de plasma viro-atténué par solvant détergent ou plasma frais congelé [7].

En cas de crise sévère, il est conseillé une surveillance en milieu hospitalier pendant au moins 6 heures.

L'utilisation des anti-fibrinolytiques (ex : acide tranexamique) et des androgènes (ex : danatrol) n'est plus recommandée pour le traitement à la demande des crises d'angio-oedèmes [7].

b) Traitement prophylactique des crises à court terme

Toutes les interventions chirurgicales, ou interventions associées à un impact mécanique sur la sphère oro-pharyngée (endoscopie bronchique ou oeso-gastro-duodénale, intubation orotrachéale), doivent faire l'objet d'un traitement prophylactique car elles sont associées à un sur-risque de crise laryngée ou d'angio-oedème en regard du site d'intervention [7, 169]. Le risque est maximal dans les 8 h qui suivent l'intervention et perdure jusqu'à 48 h après celle-ci [7, 173].

Il est donc recommandé de précéder ces interventions par une injection de concentré de C1-inhibiteur plasmatique (injection de Berinert 20 UI/kg ou Cinryze 1000 UI dans les 6 h précédant l'intervention). Un traitement curatif devra être disponible en salle de réveil (dérivés plasmatiques ou recombinant en C1-inhibiteur, antagoniste de la bradykinine) [7].

Les gestes dentaires traumatisants (ex : extraction dentaire, dévitalisation...) doivent également être précédés d'un traitement préventif. En effet jusqu'à 1/3 des patients présente une crise après une extraction dentaire [174]. En cas de soins dentaires non traumatisants (ex : détartrage), il n'y a pas lieu de réaliser une injection prophylactique, cependant le patient doit être averti des risques de survenue d'une crise et être en possession d'un traitement spécifique à son domicile [7].

c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond

Un traitement de fond est indiqué chez les patients ayant une maladie active avec une fréquence de crise élevée (plus de cinq crises par an), et/ou une altération de la qualité de vie, et/ou un contrôle non optimal de ces crises avec seulement le traitement à la demande [7, 169].

Le choix du traitement de fond repose sur une concertation avec le patient en lui exposant les différents traitements disponibles, leurs modalités d'administration et leurs effets secondaires. Il convient d'évaluer régulièrement l'observance, l'efficacité et la tolérance.

Selon la conférence de consensus international de 2016, révisée en 2017, le traitement de fond de référence est l'administration de concentré plasmatique en C1-inhibiteur à des doses de 40 à 60 UI/kg, deux fois par semaine, en recherchant la dose et la fréquence optimale (grade A de recommandation). Cependant ce traitement est contraignant, les formes sous-cutanées sont à l'étude mais non disponible en France et les injections intra-veineuses à domicile à réserver aux patients résistants ou contre-indiqués aux autres thérapeutiques.

En seconde ligne est recommandé un traitement par androgène de type danazol [7]. La conférence de consensus française de 2014 a également établi une stratégie thérapeutique en fonction du sexe du patient [169].

Chez la femme il est conseillé d'utiliser en première intention un macro progestatif (ex : Lutéran® chez la femme non ménopausée à 10 mg/j sans interruption), en seconde intention de l'acide tranexamique (1 g, 3 fois par jour), en troisième intention un stéroïde androgène atténué (danazol < 200 mg/jour) et en quatrième intention un

dérivé plasmatique en C1-inhibiteur (Cinryze®, 1000UI deux fois par semaine en intraveineuse lente).

Chez l'homme, en première intention, il est conseillé l'utilisation de l'acide tranexamique (1 g, 3 fois par jour), en seconde intention un stéroïde androgène atténué (danazol < 200 mg/jour) et en dernière intention un dérivé plasmatique en C1-inhibiteur (Cinryze®, 1000 UI deux fois par semaine en intraveineuse lente).

10.2.2.2 Chez l'enfant

a) Traitement à la demande de la crise

Toute crise sévère doit être traitée.

Une atteinte des voies aériennes supérieures nécessite un traitement le plus précoce possible, au mieux administré directement par le patient ou un proche à domicile, suivi d'une surveillance médicale dans un service d'urgence possédant un plateau technique approprié (en cas de nécessité d'intubation orotrachéale ou de trachéotomie) [15].

Sont validés dans le traitement aiguë de la crise les dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur :

- Berinert® (20 UI/kg) et Cinryze® (1000 UI chez l'enfant de plus de 12 ans),
- le dérivé recombinant en C1-inhibiteur: Ruconest® (50 UI/kg chez l'enfant de plus de 13 ans) [15, 175].
- L'icatibant n'est pas validé chez l'enfant mais des études récentes ont prouvé une bonne tolérance [175, 176].

Si aucun de ces traitements n'est disponible dans l'urgence il pourra, à défaut, être utilisé une perfusion de plasma viro-atténué par solvant détergent ou de plasma frais congelé [15].

Une crise peu sévère mais invalidante peut être traitée par acide tranexamique.

b) Traitement prophylactique des crises à court terme

Les indications de traitement prophylactique à court terme sont identiques à celles de l'adulte [7]. Les dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur (Berinert® 15 à 30 UI/kg et

Cinryze 1000 UI uniquement chez l'enfant de plus de 12 ans) sont recommandés, en première intention, dans les heures précédant l'intervention. En cas d'indisponibilité, peuvent également être utilisés : les stéroïdes androgènes atténués de type danazol 2,5 à 10 mg/kg/jour ou l'acide tranexamique à des doses de 20 à 50mg/kg/jour réparti en 2 à 3 prises. Dans ce cas, la prophylaxie est à débiter 5 jours avant et à poursuivre 2 jours après l'intervention.

Devant une situation urgente, et en l'absence de disponibilité des concentrés plasmatiques en C1-inhibiteur, il pourra être utilisé une perfusion de plasma viro-atténué par solvant détergent [15].

c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond

Chez l'adolescent ayant terminé sa puberté, les indications et les modalités du traitement de fond sont identiques à celles de l'adulte [7].

Chez l'enfant, on emploiera préférentiellement l'acide tranexamique pour le traitement de fond (20 à 50 mg/kg/j réparti en 2 à 3 prises) plutôt que les androgènes en raison d'un meilleur profil de tolérance. En seconde intention, ou en cas de contre-indication aux anti-fibrinolytiques (événement thrombo-embolique récent, anomalie de l'hémostase) les androgènes peuvent cependant être prescrits à des doses initialement faibles de 2,5 mg/kg/j, augmentées progressivement (toutes les deux semaines) jusqu'à atteindre la dose minimale efficace (au maximum 200 mg/jour) [15].

Les dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur sont utilisables en traitement de fond (10 à 20 UI/kg, en injection intraveineuse, 1 à 2 fois par semaine). Ils sont très bien tolérés [15]. Leur coût et leurs contraintes d'administration restent le véritable frein.

10.2.2.3 Chez la femme enceinte

La grossesse peut atténuer, aggraver (50% des cas) ou ne pas avoir d'effet sur la survenue des crises. Certaines patientes ont leur première crise au cours de leur première grossesse révélant un angio-oedème héréditaire. Les concentrations plasmatiques en C1-inhibiteur peuvent être anormalement basses lors de la

grossesse, il convient donc de répéter les dosages du C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel) et C4 après la naissance.

Il est nécessaire d'assurer un suivi régulier et rapproché en étroite collaboration avec le gynécologue et la sage-femme. Un accouchement en maternité de niveau 3 est justifié.

L'allaitement peut occasionner une augmentation des crises chez la mère mais il reste recommandé en raison des bénéfices pour l'enfant [96, 177].

a) Traitement à la demande de la crise

Que ce soit pendant la grossesse ou l'allaitement l'utilisation de dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur est recommandée en première intention en cas de crise sévère [7, 96]. Il est conseillé une abstention thérapeutique en cas de crise peu sévère [169].

Quelques cas d'utilisations de l'icatibant durant la grossesse sont rapportés sans effet létal sur le fœtus ni malformatif [178]. Cependant le CRAT ne met à disposition aucune donnée sur ce médicament.

b) Traitement prophylactique des crises à court terme

Une prévention primaire par injection de concentré en C1-inhibiteur sera indiquée en cas de ponction (villosité choriale, liquide amniotique) ou geste chirurgical obstétrical (ex : césarienne).

L'accouchement voie basse est à privilégier. Celui-ci ne justifie pas d'un traitement prophylactique sauf en cas de fréquence élevée des crises durant le 3ème trimestre de grossesse ou en cas d'antécédent d'angio-oedème génital après un accouchement chez la femme multipare.

La délivrance n'est pas associée à un sur-risque d'angio-oedème.

Il n'y a pas de contre-indication à la péridurale [96, 157, 169].

c) Traitement prophylactique des crises à moyen et long terme = traitement de fond

Un traitement de fond est indiqué si celui-ci l'était avant la grossesse ou en cas d'antécédents d'exacerbations des crises au cours de grossesses antérieures. Les dérivés plasmatiques en C1-inhibiteurs sont prescrits en première intention.

En seconde intention il pourra être employé les anti-fibrinolytiques [96, 157, 169]. L'acide tranexamique passe dans le lait maternel, cependant la dose est très faible et la quantité ingérée par l'enfant est inférieure à 0,1% de la dose maternelle lors d'un traitement par voie orale et moins de 1% par voie IV (en mg/kg) ce qui semble acceptable (données du CRAT). De même les dérivés plasmatiques de C1-inhibiteur sont sans danger en cas d'allaitement [169].

En post-partum (jusqu'à 6 semaines après l'accouchement) l'acide tranexamique est à éviter en raison d'une majoration du risque thromboembolique [169].

Les stéroïdes androgènes atténués sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement [96, 169].

10.2.3 Traitement des autres angio-oedèmes à bradykinine

10.2.3.1 Angio-oedème héréditaire de type 3

Il existe des recommandations internationales pour la prise en charge des angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2 mais ces recommandations n'ont pas établi de stratégie de prise en charge pour l'angio-oedème héréditaire de type 3 ou angio-oedème héréditaire à C1 inhibiteur normal.

Néanmoins étant donné les similitudes cliniques et des voies de signalisations communes impliquées, les opinions d'experts suggèrent que les traitements efficaces dans les angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2, le sont également dans l'angio-oedème héréditaire de type 3 [11, 78].

a) Traitement de la crise

En cas de crise, un traitement par concentré en C1-inhibiteur (dérivés plasmatiques Berinert® et Cinryze®) ou antagoniste des récepteurs de la bradykinine de type 2 (icatibant ou Firazyr®) sera utilisé. Les posologies sont identiques à celles employées dans l'angio-oedème héréditaire de type 1 et 2. Ces traitements ont montré une bonne efficacité et tolérance, sur de petites études conduites chez des patients souffrant d'angio-oedème héréditaire à C1-inhibiteur normal [74, 179, 180]. Les dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur semblent toutefois être d'efficacité plus variable et moins constante que dans l'angio-oedème héréditaire de type 1 ou 2 [179]. De même, dans une étude française récente, l'icatibant semblerait être d'action moins rapide que lors de son utilisation chez les patients souffrant d'angio-oedème héréditaire de type 1 [180].

Quelques cas sont rapportés de l'utilisation de dérivés plasmatiques en C1- inhibiteur chez la femme enceinte avec une bonne efficacité et sans effet indésirable majeur [181, 182].

b) Traitement prophylactique à court terme

Selon les mêmes modalités que le traitement prophylactique à court terme des crises d'angio-oedème héréditaire de type 1 ou 2, il sera prescrit un concentré plasmatique en C1-inhibiteur [179, 183].

c) Traitement prophylactique à long terme

Sur de petits effectifs, il ressort une efficacité de l'acide tranexamique (posologie moyenne de 2 g/jour), des macro-progestatifs et du danazol pour le traitement prophylactique à long terme des crises d'angio-oedème héréditaire de type 3 [78, 179, 184].

En cas de crise récurrente chez la femme enceinte, il sera plutôt prescrit des dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur (2 à 3 injections par semaine) [182].

10.2.3.2 Angio-oedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur (type 1 et 2)

La prise en charge des angio-oedèmes acquis a deux buts :

- contrôler les symptômes liés au déficit en C1-inhibiteur
- identifier et traiter une pathologie sous-jacente

a) Traitement de la crise

Les traitements les plus utilisés en cas de crise sévère sont les concentrés en C1-inhibiteur (dérivés plasmatiques Berinert® et Cinryze®) et l'antagoniste des récepteurs de la bradykinine de type 2 (icatibant ou Firazyr®) [72, 185, 186]. L'angio-oedème acquis de type 2 semble nécessiter des doses plus importantes de concentré en C1-inhibiteur, probablement dû à la présence d'un anticorps anti-C1 inhibiteur à l'origine d'un catabolisme plus rapide du C1-inhibiteur [86]. La posologie initiale préconisée reste cependant identique [72].

L'icatibant a une efficacité identique aux patients ayant un angio-oedème héréditaire. Il aurait même une action plus rapide, mais cela n'a été montré que sur un effectif faible (16 patients) [185].

L'acide tranexamique peut être employé pour les crises modérées cependant son efficacité est partielle [186].

b) Traitement prophylactique à court terme

Les concentrés plasmatiques en C1-inhibiteur sont le traitement prophylactique à court terme en cas d'interventions chirurgicales ou gestes à risque [72, 86].

c) Traitement prophylactique à long terme

L'acide tranexamique et le danazol sont les traitements les plus employés dans la prophylaxie des crises sur le long terme avec potentiellement une meilleure réponse aux anti-fibrinolytiques qu'aux androgènes [72, 186]. Cependant, chez des patients avec une pathologie maligne sous-jacente, le risque de coagulation intra-vasculaire

disséminée et de maladie thromboembolique veineuse est accru, l'acide tranexamique n'est donc pas le traitement le plus approprié [186].

Un traitement prophylactique à long terme par dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur peut parfois se justifier en présence de contre-indications aux autres thérapeutiques ou si inefficacité de celles-ci [187].

Le traitement de la pathologie sous-jacente permet, le plus souvent, une résolution des symptômes. Dans le lymphome, la splénectomie ne semble pas avoir d'efficacité alors qu'un traitement curatif par chimiothérapie et surtout l'utilisation de rituximab a fait ses preuves [186, 187]. Le rituximab peut permettre des rémissions prolongées avec normalisation du C1-inhibiteur, ce qui pourrait en faire un traitement prophylactique de choix chez des patients résistants, et ce même en l'absence d'hémopathie sous-jacente [187].

10.2.3.3 Angio-oedème médicamenteux

Il est nécessaire d'arrêter tout traitement imputable : IEC, sartans, gliptines.

Chez certains patients, il peut s'avérer difficile de remplacer un médicament par un autre. Dans un contexte de maintien d'un traitement néphroprotecteur ou cardioprotecteur, l'arrêt de l'IEC peut nécessiter l'introduction d'un sartan. Cela expose à un risque de récurrence de l'angio-oedème (jusqu'à 10%). Cette introduction devra, de ce fait, être très encadrée avec une éducation du patient sur la conduite à tenir en cas d'angio-oedème et l'administration à domicile d'un traitement de la crise (de type icatibant).

L'Entresto®, association sacubitril/valsartan, médicament utilisé dans l'insuffisance cardiaque chronique, ne devra pas être introduit, le risque d'angio-oedème étant considéré comme trop important [188, 189].

Les médicaments inducteurs et/ou potentialisateurs de type oestrogènes, inhibiteurs de mTOR et inhibiteurs de la 5 α réductase doivent également être arrêtés.

a) Traitement de la crise

L'icatibant (ou Firazyr®) est le traitement de choix de l'angio-oedème aux IEC/sartans [189].

En bloquant son récepteur B2, l'icatibant empêche directement l'action de la bradykinine qui s'est accumulée en excès, par inactivation du système rénine-angiotensine.

Les concentrés en C1-inhibiteur (dérivés plasmatiques Berinert® et Cinryze®) ont montré leur efficacité dans de petites séries de patients, mais celle-ci semble partielle et variable [190 - 192]. En effet, ils inhibent la synthèse de bradykinine mais n'ont pas d'action directe sur celle accumulée. Ils sont donc conseillés seulement en seconde intention si contre-indication ou indisponibilité de l'icatibant.

b) Traitement prophylactique

Il peut persister une récurrence des crises même à distance de l'arrêt du médicament. Un patient sur deux récidive après l'arrêt de l'IEC et le risque persiste jusqu'à 6 mois après la fin du traitement [193].

Le traitement prophylactique à court et long terme est identique à ceux des angio-oedèmes héréditaires.

L'ensemble de cette prise en charge médicamenteuse est résumé dans le tableau 7.

	Traitement à la demande de la crise	Prophylaxie à court terme	Traitement de fond
AOH type 1 et 2	Chez l'adulte	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur	<i>Femme</i> : 1. Macro-progestatif (Lutéran® 10mg/j ou Lutényl® 5mg/j) 2. Acide tranexamique (1g 3*/j) 3. Danazol (début 50mg/j) 4. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur <i>Homme</i> : 1. Acide tranexamique (1g 3*/j) 2. Danazol (début 50mg/j) 3. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur
	Chez l'enfant	² Concentré en C1-inhibiteur : plasmatique (Cinryze > 12 ans, Ruconest >13 ans)	1. Acide tranexamique 20 à 50mg/kg/j répartit en 3 prises 2. Danazol (début 50mg/j) 3. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur
	Chez la femme enceinte	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur	1. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur 2. Acide tranexamique (1g 3*/j) sauf post-partum CI des androgènes
AOH type 3	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur ou icatibant 30mg / 3 ml	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur	1. Acide tranexamique (2g/j) ou macro-progestatif si sexe féminin 2. Danazol (début 50mg/j) <i>Femme enceinte</i> : ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur
AOA type 1 et 2	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur ou icatibant 30mg / 3 ml	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur	1. Acide tranexamique ou danazol ou ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur + traitement pathologie sous-jacente
AOM	Icatibant 30mg / 3 ml (1ere intention) ou ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur (2nd intention)	² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur	<i>Femme</i> : 1. Macro-progestatif (Lutéran® 10mg/j ou Lutényl® 5mg/j) 2. Acide tranexamique (1g 3*/j) 3. Danazol (début 50mg/j) 4. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur <i>Homme</i> : 1. Acide tranexamique 2. Danazol (début 50mg/j) 3. ² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur + arrêt médicament imputable

¹ Concentré en C1-inhibiteur : plasmatique (Berinert® 20 UI/kg ou Cinryze® 1000 UI) ou recombinant (Ruconest® 50 UI/kg si poids < 84kg, 4200UI si poids > 84 kg)

² Dérivé plasmatique en C1-inhibiteur (Berinert® 20 UI/kg ou Cinryze® 1000 UI)

Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique des angio-œdèmes à bradykinine.

AOH : angio-œdème héréditaire, AOA : angio-œdème acquis, AOM : angio-œdème médicamenteux.

10.2.4 Perspectives thérapeutiques

Des essais sont en cours de façon à faciliter les administrations des traitements : comme pour l'utilisation des dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur par voie sous-cutanée ou encore l'emploi du Ruconest® dans le traitement de fond des angio-oedèmes héréditaires [2, 194].

Aux Etats-Unis deux traitements sont déjà commercialisés :

- L'ecallantide, inhibiteur de la kallicréine s'administrant par injection sous-cutanée, est indiqué dans le traitement à la demande des crises d'angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2 chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.
- Haegarda ®, dérivé humain de C1-inhibiteur, s'administrant par injection sous-cutanée, est indiqué dans le traitement prophylactique à moyen et long terme des angio-oedèmes héréditaires de type 1 et 2 chez l'adulte.

De nouvelles molécules sont également à l'étude [2, 194] :

- Avoralstat : un inhibiteur de kallicréine plasmatique de première génération, il s'administre par voie orale. L'essai de phase III s'est terminé en janvier 2016, mais les résultats parus en avril 2018 n'ont pas été concluants [195]. Le même laboratoire pharmaceutique développe à ce jour BCX7353 qui est un inhibiteur de la kallicréine plasmatique de seconde génération, s'administrant également par voie orale. Il est actuellement en phase II.
- CSL312 : anticorps monoclonal recombinant de type IgG4, inhibe l'activité du facteur XII. En cours de phase I.
- Lanadelumab : anticorps monoclonal recombinant, humain, de type IgG1, d'administration par voie sous-cutanée, il bloque l'activité enzymatique de la kallicréine. Actuellement en étude de phase Ib.
- ATN-249 : inhibiteur de la kallicréine plasmatique, il s'administre par voie orale. A l'étude préclinique, pas de phase I débuté.
- ALN-F12 : ARN à double brin conjugué à un sucre, il interfère dans la synthèse des ARN messagers du facteur XII produit par les hépatocytes. Les études de phase I n'ont pas encore débuté.

10.2.5 Angio-oedème sporadique idiopathique

L'angio-oedème idiopathique non histaminique et sans déficit en C1-inhibiteur est de traitement difficile avec peu d'études et seulement quelques séries de cas. Le principe de la prise en charge est basé sur une probable intrication entre un mécanisme bradykinique et une dégranulation mastocytaire. Les antihistaminiques et corticoïdes sont inefficaces.

10.2.5.1 Traitement de la crise

Les concentrés en C1-inhibiteur (dérivés plasmatiques Berinert® et Cinryze®), l'antagoniste des récepteurs de la bradykinine de type 2 (icatibant ou Firazyr®) et l'acide tranexamique ont été employés avec succès [196 - 198].

10.2.5.2 Traitement prophylactique à court terme

L'acide tranexamique et les concentrés en C1-inhibiteur seraient les traitements les plus efficaces en prophylaxie à court terme [196].

10.2.5.3 Traitement prophylactique à long terme

En France, l'acide tranexamique est le traitement le plus utilisé chez ces patients [167, 196].

Sont également prescrits des macro-progestatifs [85] ou en dernier recours les concentrés plasmatiques en C1-inhibiteur [196].

L'omalizumab a été essayé avec succès sur une vingtaine de patients au total dans la littérature, tous réfractaires aux autres traitements [199, 200]. Les bons résultats se sont faits au prix d'une élévation des doses chez certains sujets très supérieures à ce qui est prescrit dans l'urticaire chronique [199, 200]. Une évaluation de la tolérance à de telles doses et de l'efficacité sur le long terme est encore à prouver avant de pouvoir conseiller ce traitement dans cette indication [200].

10.3 Conduite à tenir face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences

10.3.1 Face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences adultes

D'après le consensus français du Centre national de Référence des Angio-oedèmes (CREAK) de 2017 [1].

Le risque de décès, sans traitement approprié, est élevé de l'ordre de 25 à 30%.

Il a été établi 11 recommandations pour la prise en charge aux urgences d'un angio-oedème des voies aériennes supérieures, aboutissant à un algorithme de prise en charge thérapeutique (figure 11).

1/ Evaluer la gravité immédiate de l'angio-oedème et le risque d'asphyxie (au moyen d'échelle de triage à l'accueil des urgences).

2/ Essayer de différencier un angio-oedème histaminique d'un angio-oedème à bradykinine par une méthode diagnostique en 4 étapes :

- s'assurer qu'il s'agit bien d'un angio-oedème,
- rechercher des signes orientant sur le mécanisme histaminique ou bradykinique,
- rechercher des signes d'anaphylaxie (cf tableau 2) : associés à un angio-oedème histaminique, ils conditionnent la prise en charge,
- rechercher des signes de sévérité de la crise.

3/ Définition d'une crise sévère:

- tout angio-oedème à bradykinine localisé au-dessus des épaules est considéré comme sévère.
- la sévérité de l'angio-oedème histaminique est dépendante de la sévérité de l'atteinte multi viscérale associée (cf tableau 2).

4/ Ne pas pratiquer d'examen invasif des voies aériennes supérieures (risque de majoration de l'angio-oedème en cas de traumatisme muqueux), sauf en cas de doute diagnostique avec un corps étranger.

5/ Même en l'absence d'atteinte des voies aériennes supérieures, tout angio-oedème à bradykinine affectant une zone au-dessus des épaules doit être traité.

6/ En l'absence d'antécédent connu d'angio-oedème à bradykinine, le traitement à initier en première intention sont les antihistaminiques +/- adrénaline, en raison de la prévalence plus importante des angio-oedèmes histaminiques.

7/ La prise en charge thérapeutique doit être initiée en fonction de l'état clinique du patient à son arrivée aux urgences puis poursuivie selon un ordre chronologique précis.

8/ La décision thérapeutique repose uniquement sur des signes cliniques et non pas sur un algorithme de prise en charge basé sur la localisation de l'oedème au niveau ORL.

9/ En cas de suspicion, ou de cas avéré d'angio-oedème à bradykinine des voies aériennes supérieures non lié à la prise d'IEC, le traitement recommandé est un dérivé plasmatique en C1-inhibiteur à la posologie de 20UI/kg.

La dose fixe de 1000UI ou le dérivé recombinant Ruconest® ne sont pas conseillés dans cette indication.

10/ La prise en charge thérapeutique pourra reposer sur un algorithme exposé à la figure 11.

L'efficacité du traitement doit être ressentie dans l'heure suivant l'administration. Une inefficacité est constatée chez environ 10% des patients. Devant l'absence d'amélioration ou d'aggravation 1 h après l'administration d'un premier médicament, le CREAK recommande de changer de traitement plutôt que de réadministrer le premier médicament.

En cas de sévérité de la crise, l'intubation peut être difficile voire impossible (jusqu'à 73% d'échecs dans certaines séries [201]). Elle doit être pratiquée par un médecin expérimenté, habitué des intubations difficiles, dans de bonnes conditions (30% des intubations en dehors d'une salle d'opération nécessitent plusieurs tentatives qui conduisent à des complications [1]). L'intubation sera précédée d'une pré-oxygénation du patient et d'aérosol d'adrénaline (faible effet bénéfique même en cas d'angio-oedème à bradykinine) [1].

11/ Tout centre hospitalier doit avoir à disposition deux doses de chaque traitement curateur ou à défaut pouvoir s'en procurer rapidement auprès des centres hospitaliers membres du CREAK via des procédures d'approvisionnement d'urgence en partenariat avec le SAMU.

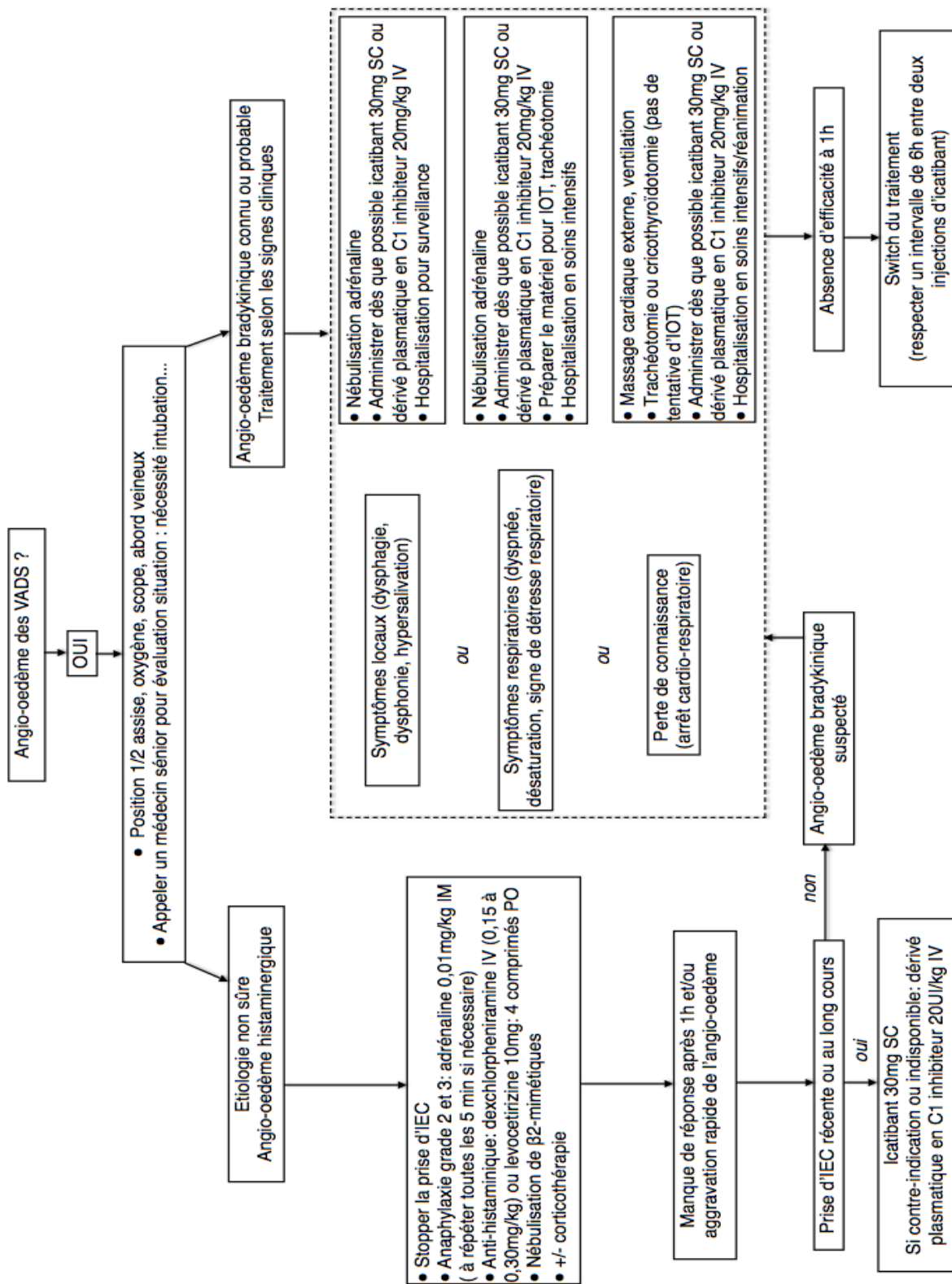


Figure 11 : Algorithme de prise en charge d'un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences. VADS: voies aéro-digestives supérieures, SC: sous-cutanée, IV: intraveineux, PO: per os, IOT: intubation orotrachéale.

10.3.2 Face à un angio-oedème des voies aériennes supérieures aux urgences pédiatriques

La conduite à tenir est identique.

Chez l'enfant de moins de 20 kg une dose de 0,15 mg d'adrénaline est réalisée, chez l'enfant de plus de 20 kg la posologie sera de 0,30 mg ; à répéter toutes les 5 min jusqu'à amélioration (si inefficace après 3 doses : passage en réanimation pour traitement par catécholamines).

L'antihistaminique à administrer est la dexchlorphéniramine en intraveineux à 0,15 mg/kg, associée à de la méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg.

Si symptômes respiratoires, il faut associer un aérosol de β_2 mimétique : salbutamol 0,2 à 0,4 mg/kg [202].

Tout patient, pris en charge en urgence, pour un angio-oedème des voies aériennes supérieures devra être gardé en hospitalisation au minimum 24 h afin de surveiller une récurrence des symptômes ou une réaction biphasique dans l'anaphylaxie (réapparition de la symptomatologie anaphylactique au bout d'un certain délai par rapport à la réaction initiale).

Il existe un numéro d'astreinte nationale mis en place par le CREAK pour aider à cette prise en charge en urgence. Il s'agit du 06 74 97 36 88.

Cette permanence téléphonique est contactable par tout médecin 7 jours/7, 24 h/24.

11. Mesures associées à la prise en charge thérapeutique

11.1 Calendrier vaccinal

Les vaccins obligatoires seront réalisés normalement, en suivant le calendrier vaccinal, chez l'enfant atteint d'angio-oedème. La prévention des infections est essentielle, celles-ci étant à risque de déclencher une crise.

En cas d'angio-oedème à bradykinine, l'injection d'un vaccin n'expose pas à une crise sévère [7]. La vaccination contre le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite

B est recommandé chez l'enfant, et l'adulte non vacciné, en raison de l'utilisation de médicament dérivé du sang [7, 15].

Il est également conseillé de réaliser la vaccination anti-grippale annuelle [7].

Chez le patient allergique à l'œuf (réaction anaphylactique vraie IgE-médiée prouvée, chez un patient sensibilisé ne consommant plus d'œufs) seuls les vaccins contre la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise à tiques sont déconseillés. Si leurs indications devenaient indispensables, un schéma vaccinal en 3 injections en milieu hospitalier est réalisé [203].

Le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole), le vaccin contre la grippe et la rage ne nécessitent aucune précaution particulière [204, 205].

11.2 Contraception hormonale et traitements hormonaux substitutifs

En cas d'angio-oedème à bradykinine héréditaire il faut éviter la prise d'œstrogènes ; ils sont un grand pourvoyeur de crise notamment en cas de mutation du facteur XII [74].

Il est conseillé, chez la femme en âge de procréer, de prescrire une contraception progestative (pilule micro dosée, implant, anneau vaginal, dispositif intra-utérin (DIU) hormonal), un DIU au cuivre, ou une contraception mécanique [85, 96].

L'insertion du DIU ou de l'implant est généralement bien tolérée et ne nécessite pas de traitement prophylactique [96].

Le choix se fera en concertation avec la patiente, son gynécologue et son praticien référent.

Si nécessité de contraception d'urgence le choix se portera sur une pilule progestative (qui est la contraception d'urgence la plus utilisée en France) ou la pose d'un DIU au cuivre.

La prescription d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause est déconseillée chez les patientes atteintes d'angio-oedème héréditaire ; celui-ci combinant l'utilisation d'un œstrogène et de progestérone [96]. De même la prise de phyto-estrogènes, commercialisés en vente libre, n'est pas conseillée [96]. Les patientes devront être informées des risques encourus.

En cas d'angio-oedème histaminique, il n'a pas été établi de lien entre poussée et prise d'oestroprogestatif [206]. La prescription est donc libre et se fera selon les désirs de la patiente.

11.3 Scores d'activités et questionnaires de qualité de vie

Dans le suivi de l'angio-oedème histaminique il est recommandé d'utiliser des scores d'activités (ASS: Angioedema activity score [49] et UAS: Urticaria activity score [50]) et de qualité de vie (AE-QoL: Angioedema quality of life questionnaire [51], CU-Q2oL: Chronic urticaria quality of life questionnaire et UCT: Urticaria Control Test [52] pour évaluer l'activité de la maladie, ses effets et son impact sur les patients. Ils guident la prise en charge thérapeutique. Ils sont réalisés une première fois avant l'introduction d'un traitement, puis renouvelés à chaque visite pour juger de l'efficacité de celui-ci [6].

L'AAS a été développé et validé en 2013. C'est un score d'évaluation de l'activité et de la sévérité des crises sur 7 jours consécutifs (annexe 2). Il est utilisé en pratique en association avec l'UAS et l'UCT si le patient a également une éruption d'urticaire superficielle (annexes 3 et 4).

L'AE-QoL est un questionnaire développé en Allemagne et validé par un comité d'experts (annexe 5). Il est utilisé en association avec le CU-Q2oL si le patient a de l'urticaire superficielle (annexe 6). Son utilisation peut être détournée en pratique clinique chez le patient atteint d'angio-oedème bradykinique.

11.4 Prise en charge psychologique et associative

L'altération de la qualité de vie est parfois majeure chez les patients atteints d'angio-oedème, avec un retentissement sur les activités quotidiennes (loisirs, absentéisme scolaire et professionnel), les relations sociales et le temps libre.

L'impact psychosocial est considérable. Les patients appréhendent la survenue des crises d'angio-oedèmes. Beaucoup restreignent leurs activités en fonction des facteurs déclenchants potentiels.

L'urticaire chronique est associée à des troubles psychiatriques dans 48% des cas : anxiété, syndrome dépressif, troubles émotionnels [207], pouvant nécessiter une prise en charge spécialisée.

Un suivi psychologique paraît donc indispensable et devra être proposé à tous patients.

Des associations de malades existent pour mieux faire face à la maladie, faciliter les échanges entre patients et améliorer leur information.

En France, les deux principales sont :

- l'Association des Malades Souffrant d'Angioedèmes (AMSAO) pour les patients atteints d'angio-oedème héréditaire.

- l'Association Française Syndrome Activation Mastocytaire - Urticaire Chronique Spontanée (AFSAM-UCS) pour les patients atteints d'angio-oedème histaminique.

11.5 Education thérapeutique

Les programmes d'éducation thérapeutique ont pour but l'information et l'acquisition de compétences par le patient, son entourage et également les médecins (généraliste, pédiatre, autre spécialiste) intervenant dans la prise en charge.

Un premier temps consiste en un diagnostic éducatif pour repérer les besoins du patient.

Le deuxième temps aborde la maladie (physiopathologie), les traitements et l'aspect psychologique.

Cette prise en charge globale améliore l'adhésion thérapeutique.

Dans l'urticaire chronique il a été mis en place EduUC et dans l'angio-oedème héréditaire EduCREAK.

Ces programmes ont reçu une autorisation préalable de l'agence régionale de santé.

Nous développerons ici le programme EduCREAK qui est plus axé sur l'angio-oedème que EduUC.

Les informations ci-dessous ont été fournies avec l'aimable collaboration du Pr L. Martin et de Mme H. Humeau (CHU d'Angers), du Dr PY. Jeandel et de Mme P. Minasi (CHU de Nice).

Les principales compétences à acquérir dans le programme EduCREAK sont :

- Savoir reconnaître une crise modérée ou sévère et savoir agir
- Connaître les principaux traitements et savoir les utiliser (auto administration ou recours à une tierce personne) [208]
- Savoir expliquer sa maladie aux professionnels de santé et à son entourage afin de bénéficier d'une prise en charge adaptée (urgence, médecin, école, travail...)
- Identifier et mobiliser les ressources du système de soin et de son entourage
- Limiter les risques liés à la maladie : identifier les facteurs déclenchants et savoir anticiper en cas de gestes invasifs (dentiste, chirurgie...)
- Avoir une attitude adaptée pour les situations de la vie quotidienne (sport, voyage...)

Les thèmes sont abordés selon les besoins du patient et varie d'une séance à l'autre.

Les séances sont individuelles et collectives à l'aide de plusieurs outils :

- Dépliants d'information
- Kits et seringue de démonstration pour l'auto injection + guides d'utilisation
- Photo expression
- Centre de simulation (Aphluss - Angers) [208]
- Carnet de suivi
- Méta-plan
- Cartes de Barrows

Un traitement précoce est crucial en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures (langue, lèvre, larynx). Les patients doivent savoir s'auto-administrer le traitement en attendant un transfert hospitalier (figure 12).

Il est également conseillé l'apprentissage des auto-administrations intraveineuses chez les patients nécessitant une prophylaxie à long terme par dérivé en C1-inhibiteur (figure 13) [7, 15]. Ces injections intraveineuses se réalisent à domicile, permettant une optimisation de la qualité de vie et une réduction des coûts de santé publique. Comme le soulignent les recommandations internationales, ces auto-administrations à domicile sont théoriquement possibles dès 8 ans, en parallèle avec ce qui est pratiqué dans l'hémophilie [7, 15].

L'entourage du patient est encouragé à suivre ces formations, son intervention pouvant être sollicitée en cas d'urgence.



Figure 12 : kit d'apprentissage à l'auto-injection sous-cutanée



Figure 13 : kit d'apprentissage à l'auto-perfusion intraveineuse

11.6 Plan personnalisé de soin

Tout patient atteint d'angio-oedème doit recevoir une fiche d'information sur sa maladie indiquant le traitement de fond, le traitement à la demande en cas de crise (annexe 7).

En raison du risque d'oedème laryngé mettant en jeu le pronostic vital, les patients atteints d'angio-oedème histaminique IgE-médiée ou à bradykinine doivent avoir en leurs possessions une trousse d'urgence et une carte patient (détaillé ci-dessous).

11.6.1 Trousse d'urgence

Le contenu de la trousse d'urgence sera adapté à la pathologie :

- en cas d'angio-oedème à bradykinine : prescription d'icatibant - FIRAZYR 30mg, 1 injection sous-cutanée (annexe 8).
- en cas d'angio-oedème histaminique IgE-médiée : prescription d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline (0,15 mg ou 0,30 mg selon le poids) , d'un antihistaminique H1 de 2ème génération, d'un spray de B2 mimétique, de corticoïdes orodispersibles (0,5 à 1 mg/kg), (annexe 9).
- une fiche d'information sur la technique d'injection pour les dispositifs auto-injectables.

Les modalités d'injection et les circonstances nécessitant l'utilisation de la trousse d'urgence sont à rappeler au patient à chaque visite et, au mieux, expliqué lors d'ateliers d'éducation thérapeutique.

Il convient de vérifier fréquemment la date de péremption de chaque produit pour une efficacité optimale. Les dispositifs auto-injectables peuvent être conservés à température ambiante jusqu'à 25°C.

11.6.2 Carte patient

En cas d'angio-oedème héréditaire, il sera remis au patient une carte faisant mention du diagnostic, du médecin référent et de la conduite à tenir en cas de crise d'angio-oedème grave. Cette carte a été élaborée par le CREAK (annexe 10). La carte rappelle également le numéro d'astreinte du CREAK contactable 24h/24 et 7jours/7 par tout médecin (0674973688).

En cas d'angio-oedème histaminique IgE-médiée, le patient devra également être porteur d'une carte mentionnant la ou les allergènes qui nécessitent une éviction (annexe 11).

11.6.3 Projet d'accueil individualisé

Chez l'enfant atteint d'angio-oedème héréditaire, ou d'angio-oedème histaminique IgE-médiée, un projet d'accueil individualisé (PAI) sera mis en place avec l'établissement d'accueil (crèche, école, centre de loisirs...). Il est élaboré à la

demande de la famille, en concertation avec le chef d'établissement de la collectivité d'accueil et, selon le cas, le médecin scolaire, de la Protection maternelle et infantile (PMI), ou le médecin et l'infirmier(ère) de la collectivité d'accueil. Il devra contenir des informations sur : les régimes alimentaires à appliquer, les conditions des prises de repas, les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités incompatibles avec la santé de l'enfant ou de l'adolescent, les activités de substitution proposées et les conduites à tenir face aux situations d'urgences (annexe 12). Il doit être renouvelé tous les ans.

Chez un patient souffrant d'angio-oedème à bradykinine dans la partie «activités physiques» il conviendra de remplir « inaptitude partielle». Il faudra éviter les sports de combat et les sports à haut risque de traumatisme notamment cervico-facial. Les sports habituels pratiqués par l'enfant en dehors du cadre scolaire et n'ayant jamais déclenché de crises d'angio-oedème ne sont pas contre-indiqués. Pour toute nouvelle activité, la surveillance sera accrue lors des premières séances.

Le mieux est d'obtenir le planning global des activités de l'année scolaire et de faire indiquer par le médecin référent les sports autorisés et les sports à éviter.

11.7 Suivi

Le suivi d'un patient avec un angio-oedème héréditaire doit s'effectuer au moins une fois par an chez un malade bien contrôlé, et de manière plus rapprochée chez ceux dont les crises sont nombreuses / mal contrôlées ou pour les patients sous traitement prophylactique par danazol [7, 15].

Le suivi chez un patient avec un angio-oedème histaminique doit être établie au cas par cas.

L'évaluation lors des visites de suivi porte sur le nombre, la fréquence, la sévérité et la localisation des crises, ainsi que la fréquence d'utilisation et l'efficacité des traitements.

Un carnet peut être tenu au quotidien par le patient pour faciliter ce suivi.

11.8 Couverture sociale

Les patients atteints d'angio-oedèmes héréditaires bénéficient d'une prise en charge à 100% dans le cadre d'une affection longue durée (hors liste).

12. Dossier patient

L'ensemble de ce travail aboutit à la constitution d'un dossier patient afin de faciliter sa prise en charge lors de sa venue en consultation dans notre service.

A l'issue de la consultation, il sera remis au patient en fonction de ses besoins : une fiche d'information, une lettre adressée à son médecin traitant, une prescription pour la constitution d'une trousse d'urgence, une carte patient, un projet d'accueil individualisé.

Cf annexe 13.

13. Discussion

L'objectif principal de cette thèse était de présenter une synthèse sur l'état actuel des connaissances concernant l'angio-oedème, en reprenant les différents mécanismes physiopathologiques ainsi que les démarches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

Le second objectif était d'établir un outil d'aide à la prise en charge face à un patient se présentant pour angio-oedème en consultation dans notre service, ou au service d'accueil des urgences de notre hôpital.

L'intérêt de cette étude est donc pratique : fournir un document de référence, en s'appuyant sur les recommandations nationales et internationales, où le praticien pourra facilement rechercher des informations pour guider son raisonnement, et faciliter la prise en charge du patient, grâce à un dossier patient orientant l'interrogatoire et l'examen clinique et fournissant l'ensemble des documents nécessaires à l'issue de la consultation.

Cependant, on peut lui objecter certaines limites.

Nous n'avons pas initialement évalué les connaissances des soignants, cela aurait pu nous permettre d'axer ce travail sur les lacunes et les éventuelles difficultés

rencontrées au quotidien face à un patient se présentant pour angio-oedème dans le service. Néanmoins, il nous semblait plus approprié d'élaborer un référentiel sur les angio-oedèmes exhaustif, sans prioriser le développement d'une sous-partie par rapport à une autre.

Par ailleurs, cette étude n'est pas une revue systématique de la littérature, il existe donc probablement un biais de sélection des articles, pour beaucoup issus de conférences de consensus nationales, internationales et de revues de la littérature de journaux à fort impact factor.

Enfin, nous avons exposé les différentes prises en charge thérapeutiques recommandées par les experts en se basant sur les actualisations les plus récentes. Ces actualisations sont le fruit de conférences de consensus internationales qui peuvent quelque peu diverger avec les attitudes françaises en pratique clinique. Par exemple, en France, il est encore fréquemment prescrit de l'acide tranexamique en traitement des crises d'angio-oedèmes héréditaires peu sévères chez l'enfant. De plus des ruptures de stock de dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur se succèdent contraignant les modalités de prescription.

14. Conclusion

L'angio-oedème est un symptôme clinique caractérisé par des oedèmes épisodiques et récurrents des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux. S'il a été décrit pour la première fois au XVIème siècle, les différents mécanismes physiopathologiques à l'origine de sa constitution sont de découverte plus récente.

Les objectifs de cette thèse étaient de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'angio-oedème afin d'établir un référentiel précis et un dossier patient simplifiant sa prise en charge dans notre service hospitalier.

D'étiologie histaminique, bradykinique ou idiopathique, les angio-oedèmes ont une présentation clinique commune, et la recherche d'autres signes dermatologiques associés (urticaire, signe d'anaphylaxie, érythème réticulé) est essentielle pour orienter le diagnostic. La présomption clinique sera confirmée dans certains cas par des examens biologiques.

Les données épidémiologiques montrent que l'angio-oedème est le plus souvent bénin et que l'anaphylaxie, au même titre que l'angio-oedème à bradykinine ne sont que des causes rares. Cependant, ces deux dernières étiologies sont susceptibles d'entraîner une atteinte grave voire létale, nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate et urgente.

Le traitement reste un véritable défi. Toutes les thérapeutiques actuellement disponibles sont suspensives et non curatives. L'altération de la qualité de vie des patients, atteints d'angio-oedème histaminique ou à bradykinine, est parfois majeure et est un facteur primordial qui doit guider la prise en charge thérapeutique.

De nouvelles molécules et/ou galéniques sont à l'étude dans l'angio-oedème à bradykinine afin d'en faciliter l'administration et améliorer l'efficacité : essais de phase III de dérivés plasmatiques en C1-inhibiteur par voie sous-cutané, développement de biothérapie et essais en cours sur des médicaments par voie orale intervenant dans la cascade de la coagulation aboutissant à la formation de bradykinine.

De même concernant le traitement de l'angio-oedème histaminique, l'avenir verra peut-être émerger d'autres biothérapies plus ciblées que l'omalizumab.

Références bibliographiques

- 1 : Floccard B, Javaud N, Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Amarger S, et al. Diagnosis and treatment of upper airway oedema caused by acute angio-oedema in the emergency department: a French consensus statement. *Eur J Emerg Med.* 2017;24:318-325.
- 2 : Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:121-39.
- 3 : Quincke H. Concerning the acute localized oedema of the skin. *Mtschr Prakt Dermatol* 1882: 160-169.
- 4 : Strübing P. Über acutes (angioneurotisches) Odem. *Zeitschr F Klin Med* 1995;9:381.
- 5 : Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am J Med Sci.* 1888;95:362-7.
- 6 : Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy.* 2018.
- 7 : Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73:1575-1596.
- 8 : Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:373-88.
- 9 : Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:21–26.
- 10 : Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:869–873.
- 11 : Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hebert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:50.
- 12 : Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:73.
- 13 : Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germanis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164:326–32.

- 14 : Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:546–50.
- 15 : Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germeris AE, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72:300-313.
- 16 : Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006- 2007). *Eur J Prev Cardiol.* 2011;19:213–20.
- 17 : Lin RY, Cannon AG, Teitel AD. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:159-66.
- 18 : Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin convertase inhibitor- associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:8-13.
- 19 : Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 2012;109:774–775.
- 20 : Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med.* 1999;106:650-4.
- 21 : Boccon-Gibod I, Bouillet L. Angioedema and urticaria. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141 Suppl 3:S586-95.
- 22 : Busse PJ, Smith T. Histaminergic Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:467-481.
- 23 : Hacard F, Nosbaum A, Bensaid B, Nicolas JF, Augey F, Goujon C, et al. Histaminergic angioedema and chronic urticaria. *Presse Med.* 2015;44:37-42.
- 24 : Nosbaum A, Augey F, Nicolas JF, Bérard F. Pathophysiology of urticaria. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141:S559-64.
- 25 : Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:3-11.
- 26 : Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:492-9.
- 27 : Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:169-72.

- 28 : Wang F, Tang H, Xu JH, Kang KF. Activation of the blood coagulation cascade is involved in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 ;123:972-3.
- 29 : Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:S9.
- 30 : Heffler E, Sberna ME, Sichili S, Intravaia R, Nicolosi G, Porto M, et al. High prevalence of *Anisakis simplex* hypersensitivity and allergy in Sicily, Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:146-50.
- 31 : Mathelier-Fusade P, Vermeulen C, Leynadier F. Responsibility of food in exercise-induced anaphylaxis: 7 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:694-7.
- 32 : Rolla G, Heffler E, Boita M, Doyen V, Mairesse M, Cvackova M, et al. Pigeon tick bite: A neglected cause of idiopathic nocturnal anaphylaxis. *Allergy*. 2018;73:958-961.
- 33 : McFadden J. Immunologic contact urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:157-67.
- 34 : Kohli S, Mahajan VK, Rana BS, Mehta KS, Raina RK, Chauhan PS, et al. Clinicoepidemiologic Features of Chronic Urticaria in Patients with versus without Subclinical *Helicobacter pylori* Infection: A Cross-Sectional Study of 150 Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:114-120.
- 35 : Brown SGA, Blackmean KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australasia* 2004;16:120-4.
- 36 : Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869-873.
- 37 : Bouillet L, Boccon-Gibod I, Berard F, Nicolas JF. Recurrent angioedema: Diagnostic strategy and laboratory aspects. *Eur J Dermatol*. 2014;24:293-6.
- 38 : Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA/Len/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- 39 : Kaplan AP. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:184-190.
- 40 : Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:33-52.

- 41 : Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68:27-36.
- 42 : Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171:81-88.
- 43 : Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med*. 2016;36:28-35.
- 44 : Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin---responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2012;2:19.
- 45 : Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1059-1061.
- 46 : Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64:1256-1268.
- 47 : Adamski H, Viguier M. Solar urticaria. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139:324-8.
- 48 : Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71:780-802.
- 49 : Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, Validation and Initial Results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68:1185-92.
- 50 : Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and Interpretability of the available Urticaria Activity Scores. *Allergy*. 2018;73:251-255.

- 51 : Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71:1203-9.
- 52 : Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1365-1372.
- 53 : Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood. *Arch Dermatol* 1998;134:319–23.
- 54 : Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33–8.
- 55 : Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:411-8.
- 56 : Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
- 57 : Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy*. 1992;69:61-65.
- 58 : Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:630-636.
- 59 : Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, Hacard F, Jonville-Bera AP, d'Acremont G, et al. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:303-310.
- 60 : Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1236-1242.
- 61 : Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113:313-7.

- 62 : Landerman NS, Webster ME, Becker EL, Ratcliffe HE. Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein. *J Allergy* 1962;33:330-41.
- 63 : Donaldson V H , Evans R R. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema : absence of serum inhibitor of C¹-esterase . *Am J Med.* 1963;35:37-44.
- 64 : Siltari A, Korpela R, Vapaatalo H. Bradykinin -induced vasodilatation: Role of age, ACE1-inhibitory peptide, mas- and bradykinin receptors. *Peptides.* 2016;85:46-55.
- 65 : Bock S.C., Skriver K., Nielsen E., Thogersen H.C., Wiman B., Donaldson V.H., and al. Human C1 inhibitor: primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization *Biochemistry.* 1986;25:4292-4301.
- 66 : Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Guillot B. Bradykinin angioedemas. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:328-35.
- 67 : Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:170-182.
- 68 : Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol.* 2011;49:18-27.
- 69 : Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:1147-1154.
- 70 : Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
- 71 : Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:18.
- 72 : Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology* 2003;206:106–109.
- 73 : Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.*2013;9:29.

- 72 : Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1307-1313.
- 73 : de Maat S, Björkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1414-1423.
- 74 : Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, Floccard B, Martin L, Blanchard-Delaunay C, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatol* 2017;27:155-159.
- 75 : Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1009-1017.
- 76 : Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73:442-450.
- 77 : Prieto-García A, Roa Medellín D, Baeza ML. Angioedema attacks related to endometrial hyperplasia in a case of estrogen-dependent factor XII hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:736-737.
- 78 : Riedl MA. Hereditary angioedema with normal C1-INH (HAE type III). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:427-32.
- 79 : Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:S145-56.
- 80 : Cilia La Corte AL, Carter AM, Rice GI, Duan QL, Rouleau GA, Adam A et al. A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat* 2011; 32:1326-31.
- 81 :Javaud N, Achamlal J, Reuter P-G, Lapostolle F, Lekouara A, Youssef M et al. Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Attack Severity, Treatment, and Hospital Admission in a Prospective Multicenter Study.. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1939

- 82 : Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 2011;29:2273-7.
- 83 : Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54:516-23.
- 84 : Gompel A. Hereditary angioedema and hormones. *Presse Med*. 2015;44:65-9.
- 85 : Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, Kanny G, Plu-Bureau G, Martin L, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:475-82.
- 86 : Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165:119-27.
- 87 : Charmillon A, Deibener J, Kaminsky P, Louis G. Angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors, potentiated by m-TOR inhibitors: successful treatment with icatibant. *Intensive Care Med*. 2014;40:893-4.
- 88 : Kampitak T, Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:376-7.
- 89 : Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Ponard D, Drouet C. Biological investigation of kinin-mediated angioedema. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142:163-9.
- 90 : Ponard D. Hereditary angioedema biological diagnosis. *Presse Med*. 2015;44:57-64.
- 91 : Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine*. 2003;82:274-81.
- 92 : Fain O, Gobert D, Khau CA, Mekinian A, Javaud N. Acquired angioedema. *Presse Med*. 2015;44:48-51.
- 93 : Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol*. 2007;149: 513–16.

- 94 : Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Baroso R, Csopaki F, Allegret-Cadet M, et al. Enzymatic assays for the diagnosis of bradykinin-dependent angioedema. *PLoS ONE* 2013;8:e70140.
- 95: Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:429-33.
- 96 : Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:308–320.
- 97 : Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24.
- 98 : Grumach AS, Ceccon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement profile in neonates of different gestational ages. *Scand J Immunol.* 2014;79:276–281.
- 99 : Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, Mollnes TE. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res.* 1994;35:184–187.
- 100 : Hentges F, Hilger C, Kohnen M, Gilson G. Angioedema and estrogen-dependent angioedema with activation of the contact system. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:262–4.
- 101 : Shroba J, Hanson J, Portnoy J. Current treatment options for idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:429-33.
- 102 : Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffre D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med.* 1999;106:650-4.
- 103 : Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:162-9.
- 104 : Launay D. Angioedema: differential diagnosis. *Presse Med.* 2015;44:30-6.
- 105 : Burger J, Thureau S, Haritoglou C. Bilateral lid swelling during infectious mononucleosis (Hoagland-sign). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222:1014-6.
- 106 : Fruhauf J, Weinke R, Pilger U, Kerl H, Muller RR. Soft tissue cervicofacial emphysema after dental treatment: report of 2 cases with emphasis on the differential diagnosis of angioedema. *Arch Dermatol* 2005;141:1437–40.

- 107 : McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA* 1985;254:2763–7.
- 108 : Wehl G, Rauchenzauner M. A systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson - Rosenthal syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2018.
- 109 : Khoury P, Herold J, Alpaugh A, Dinerman E, Holland-Thomas N, Stoddard J, et al. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. *Haematologica.* 2015;100:300-7.
- 110 : Marrouche N, Grattan C. Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:397-403.
- 111 : Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:110-21.
- 112 : MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1472-4.
- 113 : Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1493-9.
- 114 : Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018.
- 115 : Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foiadelli T, Barberi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs.* 2014;16:491-502.
- 116 : Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365-72.
- 117 : Wershil BK, Furuta GT, Lavigne JA, Choudhury AR, Wang ZS, Galli SJ. Dexamethasone or cyclosporin A suppresses mast cell-leukocyte cytokine cascades. Multiple mechanisms of inhibition of IgE- and mast cell-dependent cutaneous inflammation in the mouse. *J Immunol.* 1995;154:1391-8.
- 118 : Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of

anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391-7.

119 : Ghazanfar MN, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria. After-market reports of efficacy and side effects. *Curr Derm Rep*. 2017; 6: 48–54.

120 : Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-290.

121 : Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 404-406.

122 : Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:586-599.

123 : Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:409-413.

124 : Akenroye AT, McEwan C, Saini SS. Montelukast reduces symptom severity and frequency in patients with angioedema-predominant chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018.

125 : Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:601-6.

126 : Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:253-258.

127 : Jiang X, Lu M, Ying Y, Feng J, Ye Y. A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria. *Ther Apher Dial*. 2008;12:505-8.

128 : Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:80-97.

- 129 : Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:524-525.
- 130 : Combalia A, Losno RA, Prieto-González S, Mascaró JM. Rituximab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: An Encouraging Therapeutic Approach. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31:184-187.
- 131 : Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:122-8.
- 132 : M. Maurer, M. Metz, R. Brehler, U. Hillen, T. Jakob, V. Mahler, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:638-649.
- 133 : M. Metz, A. Schütz, K. Weller, M. Górczyza, S. Zimmer, P. Staubach, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:864-867.
- 134 : Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy.* 2010;65:931-932.
- 135 : Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63:247-249.
- 136 : Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63:1563-1565.
- 137 : Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy.* 2010;65:138-139.
- 138 : M. Maurer, A. Schutz, K. Weller, N. Schoepke, A. Peveling-Oberhag, P. Staubach, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:870-873.
- 139 : Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:752-757.

- 140 : Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JW. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med*. 2009;67:302–305.
- 141 : Gualdi G, Monari P, Rossi MT, Crotti S, Calzavara-Pinton PG. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166:1373–1374.
- 142 : Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti- TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:752–754.
- 143 : Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with mon- telukast. *Allergy* 2000;55:203–204.
- 144 : Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Breh- ler R. Delayed pressure urticaria – dapsone heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:908–912.
- 145 : Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, Leonard F, Bedane C, Moreau A et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:948–953.
- 146 : Edstrom DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photoder- matol Photoimmunol Photomed*. 1997;13:61–63.
- 147 : Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:1.
- 148 : Balbino B, Conde E, Marichal T, Starkl P, Reber LL. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol Ther*. 2018.
- 149 : Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1108-1117.
- 150 : Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018.
- 151 : Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, Jafarian F, Maurer M, Ben-Shoshan M. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:585-8.

- 152 : Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Albarrán-Planelles C, Arjona-Aguilera C, Linares-Barrios M. Chronic spontaneous urticaria in an 8-year-old girl treated with omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:929-930.
- 153 : Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:434-8.
- 154 : Schwarz EB MM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31:775-788.
- 155 : Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr., Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:407-412.
- 156 : Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:149-54.
- 157 : Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:51.
- 158 : Farkas H, Varga L. Human Plasma-Derived, Nanofiltered, C1-Inhibitor Concentrate (Cinryze®), a Novel Therapeutic Alternative for the Management of Hereditary Angioedema Resulting from C1-Inhibitor Deficiency. *Biol Ther*. 2012;2:2.
- 159 : Cruz MP. Conestat alfa (ruconest): first recombinant c1 esterase inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. *P T*. 2015;40:109-14.
- 160 : Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1497-1503.
- 161 : Caballero T, Zanichelli A, Aberer W, Maurer M, Longhurst HJ, Bouillet L, et al. Effectiveness of icatibant for treatment of hereditary angioedema attacks is not affected by body weight: findings from the Icatibant Outcome Survey, a cohort observational study. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:11.

- 162 : Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, Toubi E, Baptista J, Craig T, et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168:44-55.
- 163 : 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;295:1444-8.
- 164 : Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:256-62.
- 165 : Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:281-288.e7.
- 166 : Rahal S, Gilabert M, Ries P, Oziel-Taieb S, Dermeche S, Raoul JL. Hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic liver after long-term use of danazol for hereditary angioedema. *Case Rep Oncol*. 2014;7:825-7.
- 167 : Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178:112-7.
- 168 : Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand*. 1972;192:293-298.
- 169 : Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O. Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Med*. 2015;44:526-32.
- 170 : Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84:390-401.
- 171 : Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8:e53773.
- 172 : Muhlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:366-371.
- 173 : Aygören-Pürsün E1, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy*. 2013;68:1034-1039.

- 174 : Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, Prior N, Cabañas R, Pedrosa M, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:1-6.
- 175 : Farkas H. Pharmacological Management of Hereditary Angioedema with C1-Inhibitor Deficiency in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs*. 2018;20:135-151.
- 176 : Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1671-1678.
- 177 : Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health*. 2014;6:839-848.
- 178 : Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, Tóth F, Varga L. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:1026-8.
- 179 : Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72:320-324.
- 180 : Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, Gompel A, Kanny G, Fabien V, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5:29-36.
- 181 : Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:216-221.
- 182 : Gibbons KR, Abraham T, Sandhu M, Peppers BP, Girzhel JF, Hostoffer RW. Successful perinatal management of hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor and factor XII mutation using C1 esterase inhibitor therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:558-559.
- 183 : Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. *J Clin Anesth*. 2016;35:488-491.

- 184 : Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016;185:332-7.
- 185 : Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, et al. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (types I/II): findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Exp Immunol*. 2017;188:148-153.
- 186 : Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Frémeaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4363.
- 187 : Otani IM, Banerji A. Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37:497-511.
- 188 : Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2011;45:520–4.
- 189 : Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: Recommendations from the French national centre for angioedema. *Rev Med Interne*. 2013;34:209-13.
- 190 : Lipski SM, Casimir G, Vanlommel M, Jeanmaire M, Dolhen P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced angioedema treated by C1 esterase inhibitor concentrate (Berinert®): about one case and review of the therapeutic arsenal. *Clin Case Rep*. 2015;3:126-30.
- 191 : Hermanrud T, Duus N, Bygum A, Rasmussen ER. The use of plasma-derived complement C1-esterase inhibitor concentrate (Berinert) in the treatment of angiotensin converting enzyme-inhibitor related angioedema. *Case Rep Emerg Med*. 2016;2016:3930923.
- 192 : Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, et al. Effect of C1-esterase- inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope*. 2015;125:E198-E202.
- 193 : Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchinib R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertension*. 2011;29:2273–7.

- 194 : Farkas H, Debreczeni ML, Kóhalmi KV. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for hereditary angioedema. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:87-103.
- 195 : Riedl MA, Aygören-Pürsün E, Baker J, Farkas H, Anderson J, Bernstein JA, et al. Evaluation of avoralstat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: The OPuS-2 study. *Allergy*. 2018.
- 196 : Shroba J, Hanson J, Portnoy J. Current treatment options for idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115: 429–33.
- 197 : Del Corso I, Puxeddu I, Sardano E, Geraci S, Breggia M, Rocchi V, et al. Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:460-1.
- 198 : Colás C, Montoiro R, Fraj J, Garcés M, Cubero JL, Caballero T. Non-histaminergic idiopathic angioedema: clinical response to icatibant. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:520-1.
- 199 : Muñoz JP, Casado AF, Taboada AC, Campos Muñoz L, Bran EL. Successful treatment of refractory idiopathic angioedema with omalizumab: review of the literature and function of IgE in angioedema. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:399-402.
- 200 : Faisant C, Du Thanh A, Mansard C, Deroux A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Idiopathic Non-histaminergic Angioedema: Successful Treatment with Omalizumab in Five Patients. *J Clin Immunol*. 2017;37:80-84.
- 201 : 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.
- 202 : Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Muñoz JA, Pérez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:708-14.
- 203 : Muñoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Bartra J, Valero A. Yellow fever vaccine and egg allergy: really a problem? *Allergy*. 2010;65:533-4.
- 204 : Bidat E, Rancé F, Gaudelus J. Vaccination in children with egg allergy. *Arch Pediatr*. 2003;10:251-3.
- 205 : Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:49-52.

206 : Amsler E, Augey F, Soria A, Boccon-Gibod I, Doutre MS, Mathelier-Fusade P, et al. Chronic urticaria and hormones: Is there a link? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1527-30.

207 : Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Dermatol Venereol.* 2011;91:557–61.

208 : Méchineaud M, Berton J, Humeau H, Reliat C, Granry JC, Martin L. Healthcare Simulation for Parents: The example of Icatibant for Children with Hereditary Angioedema. Communication au: 18th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Dermatology; 7 - 9th June 2018, London.

Annexe 1 : Tests de provocation de l'urticaire chronique inducible

<i>Facteur physique</i>	<i>Test diagnostique</i>	<i>Site testé</i>	<i>Lecture à</i>
Dermographisme	Frottement appuyé d'une pointe mousse sur la peau	Face antérieure avant-bras ou haut du dos	Immédiat et à 10 min
Retardée à la pression	Port d'un poids de 7kg sur l'épaule avec une bandoulière de largeur 3 cm, pendant 15 min (ou 2,5 kg sur 1,5cm ou 5kg sur 6,5cm)	Epaule, avant-bras, haut du dos	À 20 min et à 6h
Vibratoire	Utilisation d'un agitateur vibratoire vortex à 1000 rpm pendant 5 min	Face antérieure avant-bras	À 10 min
Au froid	test au glaçon (dans une poche plastique appliquée sur la face antérieure de l'avant-bras)	face antérieure avant-bras	à 10min
A la chaleur	application sur la peau pendant 5 min d'un tube rempli d'une eau chauffée à 45°C	face antérieure avant-bras	à 10min
Cholinergique	exercice physique de 30 min avec augmentation de la fréquence cardiaque de 3 battements/min toutes les minutes ou bain chaud (42°C) pendant 15 min après que la température corporelle ait augmenté de 1°C	-	immédiatement durant le test et à 10 min
Aquagénique	application d'une compresse humide à 35°-37°C pendant 30 min	tronc	à 10 min
Solaire	exploration photobiologique (phototests)	fesses	à 10 min

Annexe 2 : Score d'activité de l'angio-oedème (AAS)

AAS

(Angioedema Activity Score)


Score d'activité de l'angio-oedème

Nom du malade: _____

Date à laquelle le questionnaire a été complété (JJ/MM/AAAA): ____ _

Semaine 1:

Instructions: Veuillez indiquer pour chaque jour de la semaine vos symptômes. Tenez compte à chaque fois des dernières 24 heures. Veuillez répondre le plus complètement possible à chaque question

		Jour						
		1	2	3	4	5	6	7
Avez-vous eu un oedème lors des dernières 24 heures?	non							
	oui							
 Veuillez remplir les lignes suivantes seulement en cas d'oedème au cours des dernières 24 heures !								
A quel(s) moment(s) de la journée, le ou les oedème(s) ont-ils été présents ? (sélectionner toutes les périodes correspondantes)	0 - 8 heures							
	8 - 16 heures							
	16 - 24 heures							
Quelle est ou était l'intensité de la gêne physique causé par les oedèmes (lié par exemple à la douleur, à des sensations de brûlures, à la démangeaison...)?	aucun							
	léger							
	moyen							
	fort							
Pouvez-vous ou pouviez-vous effectuer vos tâches quotidiennes malgré l'oedème ?	pas de restriction							
	légère restriction							
	forte restriction							
	tâches impossibles							
Sur le plan esthétique, comment évaluez-vous la gêne occasionnée par l'oedème ?	aucune gêne							
	gêne légère							
	gêne moyenne							
	gêne importante							
Dans l'ensemble, comment évaluez-vous la gravité de l'oedème ?	négligeable							
	légère							
	moyenne							
	forte							

Le score AAS doit être réalisé 4 semaines d'affilée.

Annexe 4 : Test de contrôle de l'urticaire (UCT)

Test de contrôle de l'urticaire (Urticaria Control test)

Nom et prénom :

Date du test :

Date de naissance :

Instructions : Vous avez de l'urticaire. Les questions suivantes sont destinées à mieux évaluer l'état actuel de votre maladie. Veuillez lire attentivement chaque question, puis choisissez parmi les cinq réponses celle qui vous correspond le mieux. Nous vous prions de vous baser sur les quatre dernières semaines. Ne réfléchissez pas longtemps et répondez à toutes les questions en ne choisissant qu'une seule réponse par question.

1. Dans quelle mesure avez-vous été gêné(e) physiquement par votre urticaire (démangeaisons, plaques rouges et/ou oedèmes) durant les 4 dernières semaines ?

très fortement fortement moyennement peu pas du tout

2. Dans quelle mesure votre qualité de vie a-t-elle été altérée par votre urticaire ces 4 dernières semaines ?

très fortement fortement moyennement peu pas du tout

3. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois le traitement de votre urticaire n'a-t-il pas été suffisant pour contrôler vos symptômes ?

très souvent souvent occasionnellement rarement jamais

4. Au total, comment estimez-vous que votre urticaire a été contrôlée au cours de ces 4 dernières semaines ?

pas du tout peu moyennement bien complètement

Annexe 5 : Questionnaire de qualité de vie : Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)

AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedèmes récurrents

Nom du patient : _____

Date du questionnaire: _____

Instructions: S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c.-à-dire cocher une case seulement.

Pour les domaines de votre vie quotidienne énumérés ci-dessous, indiquez à quelle fréquence au cours des 4 dernières semaines vous avez été limité en raison d'épisodes de gonflement, que vous ayez eu ou non des épisodes de gonflement au cours de cette période de temps.	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Pour les questions suivantes, nous désirons avoir plus de détails sur les problèmes et les difficultés qui peuvent être associés à vos épisodes récurrents de gonflement (Pensez à vos 4 dernières semaines)	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
6. Avez-vous de la difficulté à vous endormir?					

7. Vous réveillez-vous durant la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous n'avez pas bien dormi?					
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Est-ce que vos épisodes de gonflement vous semblent un fardeau?					
13. Avez-vous toujours peur qu'un épisode de gonflement arrive soudainement?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des épisodes de gonflement augmente?					
15. Est-ce que vous êtes gêné de fréquenter les endroits publics à cause de vos épisodes de gonflement ?					
16. Est-ce que vos épisodes vous gênent ou vous rendent plus conscient de votre état?					
17. Avez-vous peur que les médicaments que vous prenez pour traiter les épisodes aient des effets négatifs à long terme?					

Annexe 6 : Questionnaire de qualité de vie de l'urticaire chronique (CU-Q2oL)

Nom du patient :

Date :

L'urticaire chronique : Questionnaire sur la qualité de vie (CU-Q₂oL)

À quel point avez-vous été dérangé par les symptômes suivants au cours des 15 derniers jours ?

Faites un «X» ou un «√» à la réponse qui s'applique pour chacun des items suivants.

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
1. Démangeaison (prurit)					
2. Plaques rouges					
3. Gonflement des yeux					
4. Gonflement des lèvres					

Au cours des 15 derniers jours, indiquez si l'urticaire vous a limité dans les domaines suivants :

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
5. Travail					
6. Activité physique					
7. Sommeil					
8. Loisirs					
9. Relations interpersonnelles					
10. Alimentation					

Les questions suivantes visent à mieux comprendre les difficultés et les problèmes pouvant être liés à l'urticaire durant les 15 derniers jours ?

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
11. Avez-vous de la difficulté à vous endormir ?					
12. Vous réveillez-vous durant la nuit ?					

	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
13. Êtes-vous fatigué durant la journée parce que vous avez mal dormi la nuit ?					
14. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer?					
15. Vous sentez-vous nerveux?					
16. Vous sentez-vous déprimé ?					
17. Devez-vous vous limiter dans le choix des aliments ?					
18. Les rougeurs ou gonflements dues à l'urticaire apparaissant sur votre corps vous gênent-elles ?					
19. Êtes-vous gêné de fréquenter des endroits publics ?					
20. Avez-vous des problèmes à utiliser des produits cosmétiques (ex. parfums, crèmes, lotions, bain moussant, maquillage)?					
21. Vous restreignez-vous dans le choix des vêtements ?					
22. L'urticaire limite-t-elle votre participation aux activités sportives?					
23. Les effets secondaires des médicaments employés pour l'urticaire vous dérangent-ils?					

Annexe 7 : Fiche information patient souffrant d'angio-oedème histaminique

FICHE INFORMATION PATIENT

1) Qu'est ce que l'angio-oedème ?

Il s'agit d'un gonflement localisé de la peau ou des muqueuses ; également appelé urticaire profonde, il est parfois accompagné d'une urticaire superficielle (papules et plaques associées à des démangeaisons). Il est transitoire et disparaît sans séquelles.

Ces plaques et gonflements sont provoqués par des molécules comme l'histamine, relarguée par une cellule : le mastocyte, à l'origine d'une dilatation et d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins responsables d'un oedème.

On parle d'urticaire chronique quand des crises d'angio-oedèmes et/ou de papules et plaques se succèdent pendant 6 semaines.

Dans les urticaires IgE-médiées, il y a souvent des signes non cutanés associés: sensation de malaise, grande fatigue, signe respiratoire (gêne respiratoire, crise d'asthme, toux), signe digestif (douleurs abdominales, vomissements), démangeaisons palmo-plantaire ou péri-orale. A l'extrême un choc anaphylactique peut survenir.

Dans les urticaires non IgE-médiées, il n'y a pas dans ce cas de risque vital (hormis situation bien précise : urticaire au froid et baignade en eau froide par exemple).

2) A quoi est-il dû?

- Si l'angio-oedème est histaminique IgE-médié :

Un allergène est à rechercher en reprenant la chronologie des événements :

- Délai court entre le contact allergénique et le début des symptômes (de quelques minutes à quelques heures)
- Evolution spontanément favorable de l'angio-oedème et des signes extra-cutanés généralement en moins de 24 heures.

Un premier contact sans manifestation clinique est nécessaire. C'est lors des contacts ultérieurs que l'allergène est responsable de la dégranulation du mastocyte et des symptômes. Des tests allergologiques confirmeront cette allergie.

- Si l'angio-oedème est histaminique non IgE-médié :

Il n'est pas lié à une allergie.

Les crises peuvent être dues à des facteurs physiques (pression, chaud, froid, effort...), à des infections, au stress... Cependant, dans la majorité des cas, aucune cause n'est trouvée.

Certains facteurs déclenchent les poussées sur un terrain pré-disposé : médicaments (anti-inflammatoire, morphine, antibiotique), ou aliments histamino-libérateurs.

3) Quels sont les traitements ?

- Si l'angio-oedème est histaminique IgE-médié :

Une éviction de l'allergène est indispensable.

Le traitement de première intention sont les anti-histaminiques.

En cas d'atteinte de la sphère ORL associée à des problèmes respiratoires, digestifs ou malaise, il devra être réalisé immédiatement une injection d'adrénaline, avec prise secondaire d'un anti-histaminique et de corticoïdes +/- aérosol de bronchodilatateur. Appelez le SAMU et ne restez pas seul.

Vous devez être en possession, en permanence, d'une carte mentionnant l'allergène ou les allergènes (si identifiés) et d'une trousse d'urgence. Une ordonnance justifiant ce traitement devra vous accompagner lors de vos voyages et déplacements en avion ou à l'étranger.

Signalez cette allergie à tous professionnels de santé si vous êtes amené à consulter.

- Si l'angio-oedème est histaminique non IgE-médié :

Les anti-histaminiques sont le traitement de première intention, en une à quatre prises quotidiennes, au long cours, en prévention de la survenue des poussées. Attention ces médicaments ont un faible effet sédatif et peuvent entraîner une somnolence, à prendre en compte selon certaines professions ou conduite automobile. Cet effet est potentialisé par la prise d'alcool qui doit être prohibé.

En cas d'échec, un bilan paraclinique complémentaire sera réalisé et d'autres traitements pourront être associés.

Il faudra éviter si possible la prise de médicaments favorisant les poussées ainsi que l'association au cours d'un même repas de plusieurs aliments histamino-libérateurs.

Annexe 7 bis : Fiche information patient souffrant d'angio-oedème à bradykinine

FICHE INFORMATION PATIENT

1) Qu'est ce que l'angio-oedème ?

Il s'agit d'un gonflement localisé et transitoire de la peau ou des muqueuses. Il peut être associé à une sensation de tension, brûlure, tiraillement. Il disparaît en quelques heures ou jours sans séquelles.

La localisation laryngée est rare mais grave. Elle se traduit par une sensation de gêne/douleur, une modification de la tonalité vocale ou des difficultés à la déglutition pouvant aller jusqu'à des difficultés respiratoires voire l'asphyxie si évolution sans traitement.

Une localisation de ce gonflement à l'abdomen peut être à l'origine de fortes douleurs abdominales pouvant mimer une pathologie chirurgicale.

2) A quoi est-il dû?

Il est dû à la bradykinine, une molécule responsable d'une dilatation et d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins responsables d'un oedème. La bradykinine est naturellement présente chez tout individu mais une synthèse accrue ou une absence de dégradation de celle-ci est à l'origine des angio-oedèmes à bradykinine.

Certains facteurs favorisent les poussées : les traumatismes (y compris les soins dentaires et les interventions chirurgicales), les émotions, les modifications hormonales (pilule oestroprogestative, menstruation, grossesse, traitement hormonal substitutif de la ménopause), la fatigue, les infections ORL...

3) Savoir évaluer une crise

Reconnaître les signes annonciateurs : éruption cutanée rosée ou rouge réticulée, en carte de géographie, fatigue, irritabilité, gêne au fond de la gorge, difficulté à parler ou à déglutir, modification de la voix.

Reconnaître une crise sévère : toute crise atteignant l'abdomen (avec une douleur > 5/10) et / ou située au-dessus des épaules.

4) Quels sont les traitements?

Le traitement d'une crise sévère est l'injection sous-cutané d'icatibant - Firazyr®, à réaliser le plus précocement possible. Si la crise ne cède pas, ou s'aggrave, vous devez consulter en urgence. Dans tous les cas il ne faut pas rester seul, prévenez de votre état une personne de votre choix ou le SAMU.

En cas de crises récurrentes et invalidantes, un traitement de fond visant à réduire la fréquence, l'intensité et la durée des crises peut vous être prescrit.

Il est nécessaire de prévenir tous professionnels de santé de votre pathologie lors d'une consultation. Des précautions sont à prendre en cas d'anesthésie, de soins dentaires ou de gestes chirurgicaux.

Vous devez être en possession, en permanence, d'une carte mentionnant l'angio-oedème à bradykinine et d'une trousse d'urgence. Une ordonnance justifiant ce traitement devra vous accompagner lors des voyages et déplacements en avion ou à l'étranger.

Une brochure «JE VOYAGE» réalisée par le CREAK (*Centre National de Référence des Angio-oedèmes*) est disponible dans les centres de référence.

Plus d'informations sont disponibles sur les sites web : orphanet ou <https://www.amsao.fr/>.

Annexe 8 : trousse d'urgence angio-oedème à bradykinine

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE - HÔPITAL NORD	
	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille HÔPITAL NORD
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille	Service de Dermatologie – Professeur Philippe BERBIS
Chemin des Bourrelly 13915 MARSEILLE CEDEX 20	Patient :
Professeur Philippe BERBIS Chef de Service	
Professeur Emmanuel DELAPORTE PU- PH	
Docteur Marie-Christine KOEPEL Praticien Hospitalier	
Docteur Nathalie BONNET Praticien Hospitalier	
Chefs de Clinique – Assistants	
Docteur Emmanuelle COMBES	
Docteur Jessica FONGUE	
Docteur Michael BENZAQUEN	
Assistant	
Docteur Doris KLEIN	
Praticiens Attachés	
Docteur Yasmine BEAUSSAULT- CARRELET	
Docteur Astrid BELLISSEN	
Docteur Stéphanie DELABRE	
Docteur Olivier DEVANT	
Docteur Frédérique GREGO- MUNTEANU	
Docteur Caroline HORREAU	
Docteur Alexandra NUCCIO-LEVEQUE	
Chirurgie Dermatologique Tél. : 04 91 96 48 17	
Docteur Damien BACCONNIER	
Docteur Nathalie DUMONT	
Docteur Yves MATHERON	
Allergologie Tél. : 04 91 96 49 73	
Secrétariat Professeur BERBIS 04 91 96 88 90	
Secrétariat Hospitalier 04 91 96 45 18	
Fax 04 91 96 49 67	
Prise de rendez-vous 04 91 96 49 76	
Hospitalisation – UF 2142 Responsable : Professeur Emmanuel DELAPORTE	
Cadre de Santé Madame Nadège PALMARO	
Cadre Supérieur de Santé Madame Fabienne ALFOSEA	
	A Marseille, le
	En cas de crise d'angio-oedème sévère (crise située au dessus des épaules et/ou crise douloureuse abdominale avec EVA > 5) :
	Icatibant - FIRAZYR®: une injection de 30 mg en sous-cutané, dans la région abdominale ou haut des cuisses,
	QSP 6 mois.

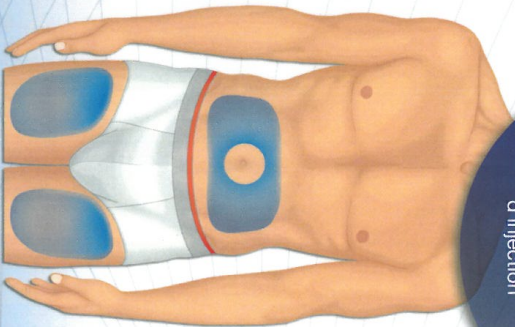


PROTOCOLE D'AUTO ADMINISTRATION

Firazyr® 30 mg (Seringue de 3 ml pré-remplie prête à l'emploi)

ETAPE 1 AVANT L'INJECTION

- Se laver les mains
- Préparer le site de l'injection :
Privilégier la région abdominale
(c'est-à-dire à 2-3 cm à gauche ou à droite du nombril) ou éventuellement sur le haut des cuisses
- Désinfecter la zone d'injection



ETAPE 2 PENDANT L'INJECTION

1. Préparer la seringue :
 - Tenir la seringue verticalement (Fig. 1)
 - Enlever le capuchon
 - Pousser sur le piston pour éliminer le vide d'air (Fig. 3)
 - Adapter la seringue sur l'aiguille (Fig. 4)
2. Enlever le capuchon transparent (Fig. 5)
3. Pincer la peau (dans la zone que vous avez désinfectée) entre le pouce et l'index (Fig. 6)
4. Enfoncer totalement l'aiguille selon un angle de 45° à 90°
5. Pousser le piston pour injecter toute la solution lentement



ETAPE 3 APRES L'INJECTION

- Remettre le capuchon de l'aiguille et jeter la seringue dans son emballage d'origine (ou éliminer le tout dans une boîte pour déchets médicaux)



Annexe 9 : trousse d'urgence allergie



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Chemin des Bourrelly
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Professeur Philippe BERBIS
Chef de Service

Professeur Emmanuel DELAPORTE
PU- PH

Docteur Marie-Christine KOEPEL
Praticien Hospitalier

Docteur Nathalie BONNET
Praticien Hospitalier

Chefs de Clinique - Assistants

Docteur Emmanuelle COMBES
Docteur Jessica FONGUE
Docteur Michael BENZAQUEN

Assistant

Docteur Doris KLEIN

Praticiens Attachés

Docteur Yasmine BEAUSSAULT- CARRELET
Docteur Astrid BELLISSEN
Docteur Stéphanie DELABRE
Docteur Olivier DEVANT
Docteur Frédérique GREGO- MUNTEANU
Docteur Caroline HORREAU
Docteur Alexandra NUCCIO-LEVEQUE

Chirurgie Dermatologique
Tél. : 04 91 96 48 17

Docteur Damien BACCONNIER
Docteur Nathalie DUMONT
Docteur Yves MATHERON

Allergologie
Tél. : 04 91 96 49 73

Secrétariat Professeur BERBIS
04 91 96 88 90

Secrétariat Hospitalier
04 91 96 45 18

Fax
04 91 96 49 67

Prise de rendez-vous
04 91 96 49 76

Hospitalisation - UF 2142
Responsable :
Professeur Emmanuel DELAPORTE

Cadre de Santé
Madame Nadège PALMARO

Cadre Supérieur de Santé
Madame Fabienne ALFOSEA

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE - HÔPITAL NORD

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
HÔPITAL NORD

Service de Dermatologie – Professeur Philippe BERBIS

Patient :

A Marseille, le

● **Si angio-oedème avec démangeaison / urticaire, ou angio-oedème isolé :**

Prendre :

- Un comprimé d'anti-

histaminique :

- SOLUPRED 5mg / 20mg orodispersible : comprimé (s)

● **Si association à des symptômes allergiques sévères (hypotension, trouble du rythme cardiaque pouvant se manifester par une faiblesse/ des vertiges/ une transpiration abondante/ une perte de connaissance, gêne respiratoire, trouble digestif) :**

- réaliser une injection d'adrénaline en intramusculaire :

.....


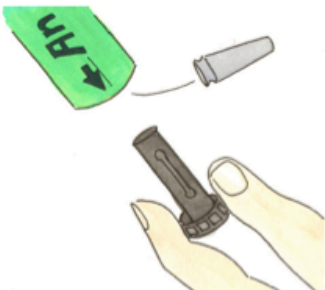
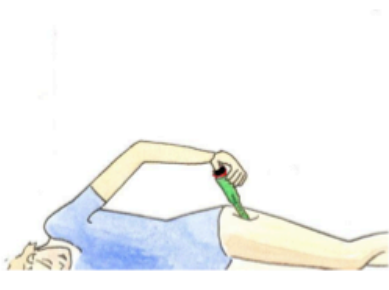
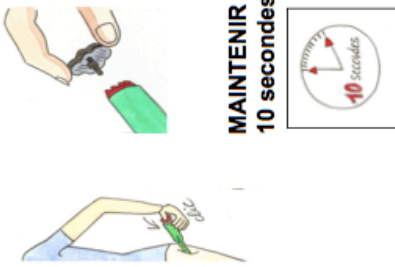
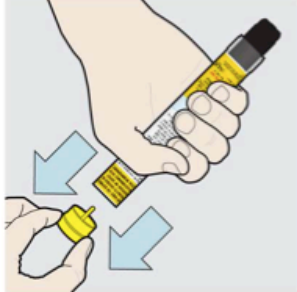
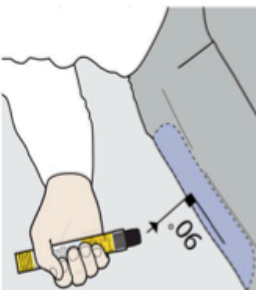

- si gêne respiratoire: SALBUTAMOL bouffées avec / sans chambre d'inhalation

- appeler le 15

Délivrance pour 2 utilisations, à renouveler 6 mois.

En fonction du dispositif auto-injectable d'adrénaline choisi:

Selon E. Bidat et C. Feuillet-Dassonval, planche disponible sur allergie.net

<p>Aggravation, accélération, association des signes et/ou malaise, étouffement, perte de connaissance</p> <p>↓</p> <p>ANAPEN (qui est blanc)</p>				 <p>MAINTENIR 10 secondes</p>	<p>Aggravation, accélération, association des signes et/ou malaise, étouffement, perte de connaissance</p> <p>↓</p> <p>JEXT/EPIPEN</p>	<p>Retirer le bouchon</p> 	<p>Placez l'extrémité du stylo injecteur sur le côté de la cuisse (jext) ou à 10 cm de la cuisse (epipen)</p> 	<p>Appuyez jusqu'à entendre un déclic (jext) ou percutez (epipen). Tenez le stylo en place pendant 10 secondes</p> 	<p>Urgences 15 ou 112 (à l'étranger)</p> <p>Indiquez : « mon enfant est allergique à Il a reçu une injection d'adrénaline »</p> <p>Père : Mère :</p>
---	---	---	---	---	--	--	--	--	---

COMMENT UTILISER L'AUTO-INJECTEUR EMERADE® ?

Chaque auto-injecteur Emerade® est à usage **unique**, c'est-à-dire qu'un auto-injecteur ne peut être utilisé **qu'une seule fois**.

Vérifiez à travers la fenêtre de contrôle sous l'étiquette que la solution est limpide et incolore.



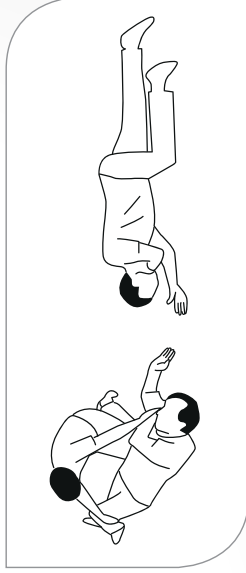
▶ Retirez la protection de l'aiguille.



▶ Appliquez Emerade® contre la face externe de la cuisse puis appuyez. On entend un bruit sec au moment de l'injection dans le muscle. Maintenez le stylo contre la cuisse pendant **5 secondes**. Puis massez doucement la zone d'injection.

Ensuite, même si les symptômes semblent s'améliorer, **composez le 15 ou le 112**, demandez une ambulance, dites que vous faites une anaphylaxie et que vous avez reçu une injection intramusculaire d'adrénaline.

Vous devez rester allongé ou assis en cas de difficultés respiratoires et demander à quelqu'un de rester à vos côtés jusqu'à ce que vous soyez pris en charge par un médecin. Les patients inconscients doivent être allongés sur le côté en position latérale de sécurité.




Si les **symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent** dans les **5 à 15 minutes** qui suivent la première injection, vous ou la personne vous accompagnant, devez procéder à **une seconde injection, avec un autre auto-injecteur Emerade®**.


**C'EST POURQUOI VOUS DEVEZ
AVOIR EN PERMANENCE SUR VOUS
2 AUTO-INJECTEURS EMERADE®.**

Le médecin qui vous prendra en charge récupérera les auto-injecteurs utilisés.

Attention : en cas d'injection accidentelle dans la main, consultez immédiatement le service des urgences le plus proche pour recevoir un traitement.

Annexe 10 : carte patient souffrant d'angio-oedème héréditaire (selon le CREAK)

	<h1>ANGIOEDEME HEREDITAIRE</h1>
<ul style="list-style-type: none">• Nom, Prénom du patient : • Date de naissance : • Diagnostic : • Date de remise : • Signature patient	<ul style="list-style-type: none">• Nom, adresse, mail du médecin référent : • Téléphone du médecin référent : • Signature, cachet du médecin

	<h2>CAT en cas d'urgence</h2>
<p>Définition crises graves</p> <ul style="list-style-type: none">• Le patient peut présenter des crises abdominales simulant un syndrome occlusif. L'EVA est souvent à 10. Une ascite et une hypovolémie sont possibles.• Le patient peut présenter un oedème des VAS avec un risque d'asphyxie mortelle de 30% en l'absence de traitement spécifique. La localisation à la face est un facteur de risque de localisation aux VAS.• La cortisone, les anti-histaminiques, l'adrénaline sont inefficaces.	<p>Conduite à tenir</p> <p>Administration le PLUS TOT POSSIBLE d'un traitement spécifique par :</p> <p>Icatibant : 30mg en sous-cutané Ou Concentré de C1Inh : 20 UI/kg en IVL (tout flacon entamé doit être administré en totalité)</p>
<p>Une fois la prise en charge urgente faite, contactez le médecin référent du patient ou le numéro d'astreinte du centre de référence des angioedèmes (CREAK) 06 74 97 36 88</p>	

Annexe 11 : carte patient souffrant d'angio-oedème histaminergique IgE médiée

CARTE ALLERGIE	
<ul style="list-style-type: none">• Nom, prénom du patient :• Date de naissance :• Je soussigné, Dr• Date, signature, cachet du médecin • Certifie que ce patient présente une allergie à:	<p>Personne à prévenir :</p> <p>Nom, prénom :</p> <p>Numéro de téléphone :</p>

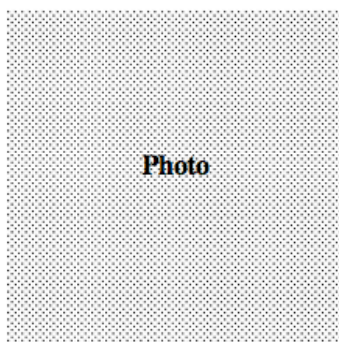
CAT en cas d'urgence : appel du 15	
<p>Devant :</p> <ul style="list-style-type: none">- gonflement localisé aux voies aériennes supérieures- problème respiratoire- hypotension, tachycardie, bradycardie- arrêt cardio-respiratoire	<p>Conduite à tenir</p> <p>Administration le PLUS TOT POSSIBLE d'un traitement par :</p> <p>Adrénaline 1 stylo injectable:</p> <ul style="list-style-type: none">- dosé à 0,15 mg ou 0,30mg (rayer mention inutile)- dans la cuisse <p>Puis anti-histaminique :</p> <p>.....</p> <p>Corticoïdes :</p> <p>Bronchodilatateur :</p>

**Annexe 12 : Projet d'accueil individualisé, selon le formulaire
téléchargeable sur le site de l'Académie Aix-Marseille**

PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISE

Texte de référence : B.O. N°41 (18/11/1999) Circulaire N°99-181 du 10/11/1999
Circulaire projet d'accueil n°2003-135 du 08/09/2003(Bulletin Officiel n° 34 du 18/09/2003)
Circulaire restauration scolaire n° 2001-118 du 25/06/2001(BO Spécial n° 9 du 28/06/2001).

ELEVE CONCERNE



Nom :	Prénom :
Adresse :	
Date de Naissance :	Age :
Classe :	Sexe :

Année scolaire du 1^{er} PAI PAI reconduit pour l'année scolaire.....
--

La décision de révéler des informations médicales couvertes par le secret professionnel appartient à la famille qui demande la mise en place d'un projet d'accueil individualisé pour son enfant atteint de troubles de la santé évoluant sur une longue période. La révélation de ces informations permet d'assurer la meilleure prise en charge de l'enfant afin que la collectivité d'accueil lui permette de suivre son traitement et/ou son régime et puisse intervenir en cas d'urgence. Les personnels sont eux-mêmes astreints au secret professionnel et ne transmettent entre eux que les informations nécessaires à la prise en charge de l'enfant. Néanmoins, si la famille le juge nécessaire, elle peut adresser sous

Je soussigné....., père, mère, représentant légal, demande pour mon enfant la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé à partir de la prescription médicale et/ou du protocole d'intervention du Docteur..... tel :.....
J'autorise que ce document soit porté à la connaissance des personnels en charge de mon enfant dans l'établissement d'accueil : crèche, école, cantine, temps périscolaire Je demande à ces personnels de pratiquer les gestes et d'administrer les traitements prévus dans ce document¹⁴³
Signature du représentant légal:

Les parties prenantes ont pris connaissance de la totalité du document et des annexes et s'engagent à le communiquer aux personnels qui pourraient être amenés à les remplacer.

Signatures du PAI et date :

Responsable établissement
ou directeur d'école

Enseignant de l'élève

Médecin éducation nationale

Si nécessaire,
Mme ou M. le Maire, (ou son représentant)

Chef d'Etablissement :

Etablissement :

Adresse de

l'établissement :

.....

Tél :

Mairie de :

Médecin de l'éducation nationale ou de l'institution, coordonnateur médical du Projet d'Accueil Individualisé pour le temps placé sous la responsabilité de l'éducation nationale

Nom	Lieu où il peut être joint	Téléphone

PERSONNES A PREVENIR

Les urgences

Sur téléphone standard	15
Sur téléphone portable	112

Les parents ou représentant légaux

	Monsieur	Madame
Nom		
N° téléphone domicile		
N° téléphone travail		
N° téléphone portable		

Le médecin qui suit l'enfant

Nom	
Adresse	
Téléphone	

Le médecin spécialiste qui suit l'enfant

Nom	
Adresse	
Téléphone	

Pour tous les enfants concernés

Trousses d'urgence contenant les médicaments prescrits par le médecin

■ Indiquer les endroits où sont déposés les trousse d'urgence :

- Ecole :
- Cantine

■ Les trousse sont fournies par les parents et doivent contenir un double de ce document.

■ Les parents fournissent les médicaments et il est de leur responsabilité de vérifier la date de péremption et de les renouveler dès qu'ils sont périmés.

■ Les parents s'engagent à informer le médecin de l'éducation nationale ou de l'institution en cas de changement de la prescription médicale

Démonstration d'injection d'adrénaline faite :

En cas de déplacement scolaire : sorties et/ou classes transplantées

- Prendre la trousse d'urgence avec le double de ce document
- Informer les personnels de la structure d'accueil de l'existence du PAI et l'appliquer
- Noter les numéros de téléphone d'urgence du lieu du déplacement à l'étranger

En cas de changement d'enseignant

- L'établissement doit faire suivre l'information de façon prioritaire

Pour les temps péri-scolaires et la restauration scolaire

■ Ces temps ne relèvent pas de l'éducation nationale ; leur gestion ainsi que la mise en oeuvre du PAI et ses aménagements sont placés sous la responsabilité du maire et/ou des associations.

Besoins spécifiques de l'élève

--

Personnes présentes lors du PAI non signataires de la page de garde

NOM	FONCTION	SIGNATURE

Besoins spécifiques de l'élève

(à remplir par l'allergologue)

Nom et Prénom de l'élève :
naissance :

Date de

Restaurant scolaire (cocher la mention retenue):

- Non autorisé
- Paniers repas seuls autorisés
- Régimes spécifiques garantis par le distributeur de restauration collective
- Menus habituels avec éviction simple (lecture des menus par les parents)
- Autre (préciser)

Les goûters

- Goûters habituels autorisés
- Consommation des goûters habituels avec éviction simple
- Aucune prise alimentaire autre que le goûter apporté par l'élève

Les activités d'arts plastiques

Une attention particulière doit être portée à la manipulation de certains matériaux :

- Fruits à coque, Cacahuètes (arachide)
- Pâtes à modeler
- Pâte à sel
- Autres (préciser)

Autres aménagements (à détailler)

Date :
Signature et cachet du médecin :

Protocole de soins d'urgence

A renseigner par l'allergologue qui suit l'enfant

Nom et Prénom de l'élève :
Poids :

Date de naissance :

Allergie à :

Composition de la trousse d'urgence (déposée à l'école) : Joindre l'ordonnance détaillée correspondante

- Antihistaminique :
- Corticoïdes :
- Broncho-dilatateur :
- Adrénaline injectable :

Dès les premiers signes, appeler le SAMU (15 ou 112 sur portable), pratiquer le protocole suivant et prévenir les parents :

Situations	Signes d'appel	Conduite à tenir
Urticaire aiguë	Démangeaisons, boutons comme des piqûres d'ortie, plaques rouges	
Conjonctivite Rhinite	Yeux rouges, gonflés Eternuements, écoulement du nez	
Œdème sans signe respiratoire	Gonflement des lèvres, du visage ou d'une partie du corps	
Troubles digestifs	Douleurs abdominales, vomissements	
Crise d'asthme	Toux sèche, gêne respiratoire, sifflements audibles, l'enfant se plaint de ne pas pouvoir respirer correctement	
Œdème avec signes respiratoires	Toux rauque, voix modifiée, signes d'asphyxie, d'étouffement	
Choc ou malaise	Malaise avec démangeaisons, gêne respiratoire, douleurs abdominales, nausées, vomissements	

Noter la date, l'heure des signes et des médicaments donnés.
Rester à côté de l'élève.

Date :
Signature et cachet médecin :

J'ÉVALUE IMMÉDIATEMENT LA GRAVITÉ DE LA RÉACTION

REACTION GRAVE ?

- Ma voix change
- Je respire mal, je siffle
- Je tousse
- J'ai très mal au ventre
- Et je vomis
- Mes mains, mes pieds et ma tête me démangent
- Je me sens bizarre
- Je fais un malaise
- Autres signes :

ATTENTION !

Cela peut être grave et encore plus si plusieurs de ces signes sont associés

REACTION LÉGÈRE ?

- Ma bouche pique ou gratte
- Mon nez coule
- Mes yeux piquent
- Mes lèvres gonflent
- J'ai des plaques rouges qui grattent
- J'ai un peu mal au ventre
- Et j'ai envie de vomir
- Autres signes :

**MAIS JE PARLE
et RESPIRE BIEN**

LES BONS REFLEXES

1. Allonger l'enfant
2. INJECTER
Dans la face antéro-externe de la cuisse
3. PUIS APPELER LE SAMU (15,112)
4. Si gêne respiratoire, mettre en position 1/2 assise et inhaler
bouffées/prise selon la gêne (en chambre d'inhalation) qui peuvent être renouvelées toutes les ...minutes
5. En attendant les secours, si les symptômes persistent, une 2ème injection de
peut être réalisée après 5 minutes ou plus
6. Des corticoïdes peuvent être donnés

LES BONS REFLEXES

1. Anti-histaminique :
2. Corticoïdes :
3. Surveiller l'enfant jusqu'à disparition des symptômes
4. Prévenir les parents
5. Prévoir une consultation médicale

EN L'ABSENCE D'AMÉLIORATION

Annexe 13 : Dossier patient



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Chemin des Bourrelly
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Professeur Philippe BERBIS
Chef de Service

Professeur Emmanuel DELAPORTE
PU - PH

Docteur Marie-Christine KOEPEL
Praticien Hospitalier

Docteur Nathalie BONNET
Praticien Hospitalier

Chefs de Clinique - Assistants

Docteur Emmanuelle COMBES
Docteur Jessica FONGUE
Docteur Michael BENZAQUEN

Assistant

Docteur Doris KLEIN

Praticiens Attachés

Docteur Yasmine BEAUSSAULT-CARRELET
Docteur Astrid BELLESSEN
Docteur Stéphanie DELABRE
Docteur Olivier DEVANT
Docteur Frédérique GREGO-MUNTEANU
Docteur Caroline HORREAU
Docteur Alexandra NUCCIO-LEVEQUE

Chirurgie Dermatologique
Tél : 04 91 96 48 17

Docteur Damien BACONNIER
Docteur Nathalie DUMONT
Docteur Yves MATHERON

Allergologie
Tél : 04 91 96 49 73

Secrétariat Professeur BERBIS
04 91 96 88 90

Secrétariat Hospitalier
04 91 96 45 18

Fax
04 91 96 49 67

Prise de rendez-vous
04 91 96 49 76

Hospitalisation - UF 2142
Responsable :
Professeur Emmanuel DELAPORTE

Cadre de Santé
Madame Nadège PALMARD

Cadre Supérieur de Santé
Madame Fabienne ALPOSEA

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
HÔPITAL NORD

Service de Dermatologie – Professeur Philippe BERBIS

DOSSIER PATIENT ANGIOEDEME

Etiquette patient

Nom :

Prénom :

DDN : / /

Renseigné par :

Le / /

1) ANTECEDENTS PERSONNELS

- Médicaux :

- Chirurgicaux :

- Allergies connues :

- Atopie : oui non

2) ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Atopie : oui non

- Angio-oedème : oui non

- Urticaire : oui non
- Anaphylaxie : oui non
- Allergies connues:
- Autres :

3) TRAITEMENT

- Traitement habituel (rechercher la prise d'AINS, IEC, gliptines) :
- Contraception :

4) MODE DE VIE

- Activité scolaire ou professionnelle :
- Situation familiale :
- Habitude de vie, loisirs :
- Animaux domestiques :
- Voyages ou séjours à l'étranger (période et lieu) :

5) ANAMNESE

- A quel âge/à quelle date avez-vous présenté votre première crise ?
- Quelle est la fréquence des crises ?
- Leur durée ?
- Il y a t'il un horaire de prédilection à la survenue des crises (matin, différence entre week-end et semaine/ période de travail et vacances) ?
- Il y a t'il une zone préférentiellement atteinte par les crises ?
- Il y a t'il d'autres symptômes associés ? Si oui, lesquels :

	OUI	NON
Urticaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erythème réticulé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Signes d'anaphylaxie
- Prurit
- Angioedème douloureux EVA : Localisation?
- Douleur abdominale EVA :
- Douleur articulaire EVA :
- Fièvre
- Autres

- Avez-vous eu une infection récente ?

- L'introduction d'un nouveau médicament ? Vaccination ? Quand ?

- Avez-vous repéré des facteurs déclenchant les crises ?

Si oui lesquels ?

- | | OUI | NON | |
|--|--------------------------|--------------------------|---|
| Frottement vestimentaire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Port d'une charge lourde
ou marche longue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Exposition au froid | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Exposition au chaud | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Variation T° | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Exposition à l'eau | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Exposition solaire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Exercice physique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | suit un repas ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> |
| Aliments | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | lesquels ? |
| Traumatismes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Stress | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Emotion | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Infections | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Soins dentaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Intervention chirurgicale | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Menstruation | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Médicaments | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | lesquels ? |

Contraception

Grossesse

Autres :

- Avez-vous déjà été hospitalisé en urgence pour vos crises ? Si oui pour quel type de crise ?

- Quel traitement avez-vous reçu ?

- Avez-vous un traitement de fond ? Si oui lequel ? Efficacité ?

- Avez-vous eu des examens complémentaires concernant ces angio-oedèmes?

6) RETENTISSEMENT DE LA MALADIE

Questionnaire de qualité de vie AE-QoL (Angioedema quality of life questionnaire) à faire remplir au patient.

7) EXAMEN CLINIQUE

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

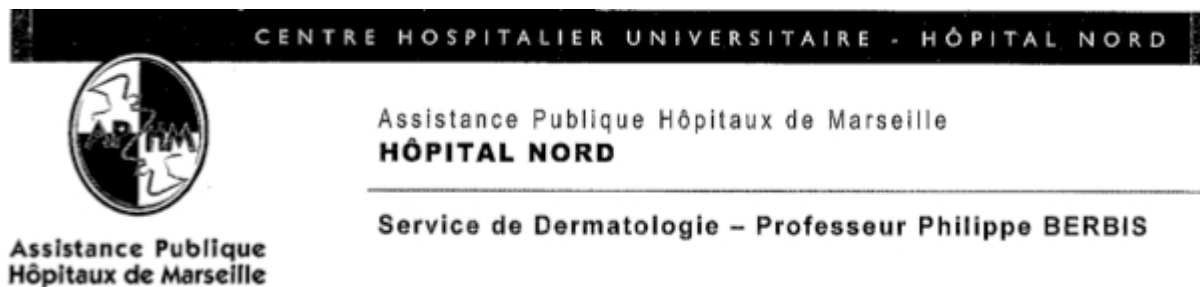
8) SYNTHESE

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....

Nota bene: joindre aux prescriptions, selon l'orientation : la fiche d'information patient, la fiche d'information médecin traitant, +/- carte allergie, +/- carte angioedème bradykinine, +/- trousse d'urgence, +/- PAI.

Annexe 14 : lettre d'information médecin traitant, angio-oedème histaminique



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE - HÔPITAL NORD

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
HÔPITAL NORD

Service de Dermatologie – Professeur Philippe BERBIS

Chemin des Bourrelly
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Patient :

Marseille, le

Professeur Philippe BERBIS
Chef de Service

Cher confrère,

Professeur Emmanuel DELAPORTE
PU- PH

Docteur Marie-Christine KOEPEL
Praticien Hospitalier

Docteur Nathalie BONNET
Praticien Hospitalier

Chefs de Clinique – Assistants

Docteur Emmanuelle COMBES
Docteur Jessica FONGUE
Docteur Michael BENZAQUEN

Assistant

Docteur Doris KLEIN

Praticiens Attachés

Docteur Yasmine BEAUSSAULT- CARRELET
Docteur Astrid BELLISSEN
Docteur Stéphanie DELABRE
Docteur Olivier DEVANT
Docteur Frédérique GREGO- MUNTEANU
Docteur Caroline HORREAU
Docteur Alexandra NUCCIO-LEVEQUE

Chirurgie Dermatologique

Tél. : 04 91 96 48 17

Docteur Damien BACCONNIER
Docteur Nathalie DUMONT
Docteur Yves MATHERON

Allergologie

Tél. : 04 91 96 49 73

Secrétariat Professeur BERBIS
04 91 96 88 90

Secrétariat Hospitalier
04 91 96 45 18

Fax
04 91 96 49 67

Prise de rendez-vous
04 91 96 49 76

Hospitalisation – UF 2142
Responsable :
Professeur Emmanuel DELAPORTE

Cadre de Santé
Madame Nadège PALMARO

Cadre Supérieur de Santé
Madame Fabienne ALFOSEA

Votre patient(e), né (e)
le, est sujet(te) à des angio-oedèmes histaminiques de
type

Un oedème localisé, sans signe d'anaphylaxie, associée ou non à une
urticaire superficielle, nécessitera la prise d'un comprimé
d'antihistaminique +/-
corticoïdes

En cas de signe d'anaphylaxie (\geq grade 2) et / ou d'angio-oedème des
voies aériennes supérieures avec détresse respiratoire, une injection
d'adrénaline en intra-musculaire dans la cuisse devra être
immédiatement réalisée. Chez l'adulte la dose est de 0,3 à 0,5mg et chez
l'enfant 0,15 mg pour des poids inférieurs à 20 kg et 0,3 mg pour des
poids au-delà. Cette injection sera associée à la prise de bouffées de
salbutamol.

Les signes anaphylactiques à rechercher ont été expliqués au patient au
cours de la consultation et il lui a été montré comment pratiquer
l'injection d'adrénaline. Une prescription pour la constitution d'une
trousse d'urgence lui a été remise.

Un traitement de fond par a été prescrit.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.
Veuillez agréer, cher confrère, l'expression de mes salutations
distinguées.

Dr / Pr

Annexe 14 bis : lettre information médecin traitant, angio-oedème bradykinique



**Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille**

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE - HÔPITAL NORD

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
HÔPITAL NORD

Service de Dermatologie – Professeur Philippe BERBIS

Chemin des Bourrelly
13915 MARSEILLE CEDEX 20

Professeur Philippe BERBIS
Chef de Service

Professeur Emmanuel DELAPORTE
PU- PH

Docteur Marie-Christine KOEPEL
Praticien Hospitalier

Docteur Nathalie BONNET
Praticien Hospitalier

Chefs de Clinique – Assistants

Docteur Emmanuelle COMBES
Docteur Jessica FONGUE
Docteur Michael BENZAQUEN

Assistant

Docteur Doris KLEIN

Praticiens Attachés

Docteur Yasmine BEAUSSAULT- CARRELET
Docteur Astrid BELLISSEN
Docteur Stéphanie DELABRE
Docteur Olivier DEVANT
Docteur Frédérique GREGO- MUNTEANU
Docteur Caroline HORREAU
Docteur Alexandra NUCCIO-LEVEQUE

Chirurgie Dermatologique
Tél. : 04 91 96 48 17

Docteur Damien BACCONNIER
Docteur Nathalie DUMONT
Docteur Yves MATHERON

Allergologie
Tél. : 04 91 96 49 73

Secrétariat Professeur BERBIS
04 91 96 88 90

Secrétariat Hospitalier
04 91 96 45 18

Fax
04 91 96 49 67

Prise de rendez-vous
04 91 96 49 76

Hospitalisation – UF 2142
Responsable :
Professeur Emmanuel DELAPORTE

Cadre de Santé
Madame Nadège PALMARO

Cadre Supérieur de Santé
Madame Fabienne ALFOSEA

Patient :

Marseille, le

Cher confrère,

Votre patient(e), né(e)
le, est porteur (euse) d'un angio-oedème à bradykinine
de type

Les crises d'angio-oedèmes peuvent être sévères, voire
mortelles, et requièrent une prise en charge adaptée.

En cas de crise sévère, c'est-à-dire une crise localisée au-dessus
des épaules ou une crise abdominale douloureuse, il doit être
administré le plus tôt possible : icatibant / FIRAZYR® (30 mg en
sous-cutané), ou un concentré en C1 inhibiteur BERINERT® (20
UI/kg) /CINRYZE® (1000 UI) / RUCONEST® (50 UI/kg de
poids corporel si P < 84 kg, si P > 84 kg : 4200UI) en
intraveineuse lente.

Les signes d'une crise sévère ont été expliqués au patient au
cours de la consultation et il lui a été montré comment pratiquer
l'auto-administration d'icatibant. Une prescription pour la
constitution d'une trousse d'urgence lui a été remise.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement
complémentaire.

Veuillez agréer, cher confrère, l'expression de mes salutations
distinguées.

Dr / Pr

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : L'angio-oedème est une pathologie fréquente, caractérisée par un gonflement des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux, localisé et transitoire. Trois mécanismes étiologiques peuvent être à l'origine de sa constitution : histaminique, bradykinique et idiopathique (intrication des deux mécanismes).

L'objectif principal, de ce travail de revue de littérature, est de synthétiser dans un référentiel les multiples données et actualisations récentes concernant les angio-oedèmes, tous mécanismes confondus.

L'objectif secondaire est la constitution d'un dossier patient standardisé afin de simplifier la prise en charge lors de sa consultation dans notre service hospitalier.

Matériels et méthodes : Il a été sélectionné des articles scientifiques récents, issus de recherches sur Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library et de revues spécialisées.

Résultats : 208 références ont été colligées.

Si l'angio-oedème est un symptôme commun à différentes étiologies, ses caractéristiques cliniques et les signes associés permettent une orientation diagnostique quant au mécanisme à l'origine de sa constitution. Les plus fréquents sont histaminiques, non IgE-médiée, bénins et souvent associés à une urticaire. Les angio-oedèmes par anaphylaxie et les angio-oedèmes à bradykinine sont rares mais potentiellement graves, l'atteinte des voies aériennes supérieures pouvant entraîner un décès par asphyxie. La suspicion clinique de ces deux derniers mécanismes nécessitera des examens biologiques complémentaires pour confirmation.

Le traitement des angio-oedèmes repose sur le traitement aiguë de la crise et la mise en place d'un traitement de fond en cas de crises récidivantes et invalidantes. Des mesures associées à ce traitement médicamenteux sont également primordiales, l'éducation thérapeutique étant au premier plan.

Conclusion : Les angio-oedèmes sont des pathologies fréquentes, et dans de rares cas graves, nécessitant une prise en charge adaptée par des soignants formés.

Mots clés : angio-oedème ; histamine ; bradykinine ; urticaire ; anaphylaxie