

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Amar Thelidji « Laghouat »

Faculté de Médecine

Département de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en
Médecine

L'angio-œdème héréditaire : prévalence, profil clinique,
biologique, thérapeutique et évolutif dans le service de médecine
interne de l'hôpital mixte de la Wilaya de LAGHOUAT

Présenté par :

BRIKI AYA SAMAH

Juri de soutenance :

Président : DR. SIGA

Encadreur : DR. F. BENMEDOUINI

Examineur : DR. W. MESMOUS

Année universitaire 2024/2025

DÉDICACE

Aucune dédicace ne saurait exprimer pleinement l'amour éternel, le respect infini et la profonde gratitude que je ressens pour les sacrifices consentis tout au long de mon parcours.

Je dédie ce travail :

À ma merveilleuse mère, FATIMA,

Ton amour, ta foi inébranlable en moi et ton soutien sans faille ont été la source de ma force. Sans toi, jamais je n'aurais eu la volonté d'aller aussi loin. Que ce modeste travail soit l'accomplissement de tes prières et de tes rêves tant formulés.

Puisse Dieu, dans Sa grande miséricorde, t'accorder santé, sérénité et longue vie.

Repose ton cœur, maman : ton rêve est devenu réalité. Ta fille est enfin devenue médecin, comme tu l'as tant souhaité et imaginé.

À mon cher père, LAKHDAR,

Ton soutien a été la lumière qui a guidé chacun de mes pas. Toujours présent, toujours encourageant, tu as semé la confiance et la patience en moi. Ce travail est aussi le fruit de tes sacrifices silencieux, de ton amour discret mais constant.

Que Dieu te protège et t'enveloppe de Ses bénédictions.

À ma nièce, SOUJOURD,

Ta seule présence est un rayon de lumière qui éclaire mes journées. Tu as été une source inépuisable de joie, de douceur et d'émerveillement. Je te souhaite une vie remplie de bonheur et de sérénité. Je t'aime plus que les mots ne sauraient le dire.

À mes adorables MAYSOUNE, MARIA, MALEK et MAHDI,

Merci pour chaque sourire, chaque geste de tendresse, chaque moment partagé. Vous avez été des compagnons fidèles dans les instants d'émotion et d'effort.

Chacun de vos encouragements a nourri mes rêves, chaque éclat de rire a allégé ma charge.

À travers ce travail, je célèbre le lien unique et indéfectible qui nous unit.

Merci d'avoir été mes anges gardiens.

Cette réussite est aussi la vôtre.

Je vous aime.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail, je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers le Tout-Puissant, le Clément et le Miséricordieux, qui m'a accordé la force, la patience, la santé et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce projet.

Je souhaite exprimer mes plus sincères remerciements à :

- **Dr BENMEDIOUNI Farouk**, mon encadrant, pour la confiance qu'il m'a accordée en me confiant ce sujet, pour sa disponibilité, ses conseils éclairés et son accompagnement bienveillant tout au long de cette étude. Votre présence constante, vos orientations précieuses et vos encouragements tout au long de mon cursus médical ont été essentiels. Merci pour votre exigence, votre écoute et votre soutien fidèle.
- **Dr MERAGHNI A.** et **Dr SEGHALI J.**, résidentes, pour leur patience, leur gentillesse, leur générosité et surtout pour leurs conseils judicieux et leur soutien humain et scientifique, dont je garderai un souvenir précieux.

Je tiens également à remercier chaleureusement les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail :

- **Dr MESMOUS W.**, pour sa lecture attentive et ses remarques constructives.
- **Dr BENSAKHRIA**, pour avoir présidé le jury lors de la soutenance.

Mes remerciements vont également à l'ensemble du corps enseignant et administratif de la Faculté de Médecine de Laghouat, pour leur accompagnement tout au long de ma formation.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

La liste des tableaux	
La liste de figures	
La liste des abréviations	
I . Introduction	01
II . Revue de littérature	03
1. Définition de l'angio-œdème héréditaire.....	04
2. Epidémiologie.....	04
3. Génétique	05
4. La physiopathologie de l'AOH.....	07
5. Les types d'AOH.....	09
6. Les facteurs déclenchants.....	10
7. Le diagnostic clinique.....	11
8. Le diagnostic biologique.....	16
9. Les diagnostics différentiels	18
10. Le profil évolutif.....	20
11. La prise en charge thérapeutique.....	21
11.1 Les modalités thérapeutiques.....	22
11.1.1 Les androgènes atténués	24
11.1.2 Les anti fibrinolytiques	25
11.1.3 L'iclibant.....	26
11.1.4 Les concentrés de c1-inh.....	27
11.1.5 Les inhibiteurs de la kallikréine	28
11.2 Les indications	29
11.2.1 Traitement de la crise sévère	29
11.2.2 Traitement de la crise non sévère	31
11.2.3 Traitement de fond.....	31
11.3 La prophylaxie à court terme.....	34
11.4 L'intérêt de l'éducation thérapeutique.....	36
11.5 Le suivi.....	37
11.5.1 Professionnels impliqués	37
11.5.2 Rythme et contenu des consultations	37
11.5.3 Suivi spécifique	39
12. Les recommandations algériennes relative au diagnostic et la prise en charge de l'AOH.....	40
III . Etude des cas et discussion.....	43
1. Introduction	44
2. Les objectifs de l'étude.....	44
2.1 Les objectifs principales	44
2.2 Les objectifs secondaires	44
3. Matériel et méthodes	44
3.1 Le type d'étude.....	44
3.2 La population étudié.....	44
3.3 Les critères d'inclusion	44
3.4 Les critères d'exclusion.....	44
3. Difficultés	44
4. Déroulement de l'étude	44

6. Les critères de jugement	45
6.1 La prévalence hospitalière de L'AOH.....	45
6.2 Le profil clinique des patients	45
6.3 Le profil biologique	45
6.4 La prise en charge thérapeutique.....	45
6.5 Le profil évolutif	45
7. Les résultats et analyse statique.....	46
7.1 Prévalence de l'AOH dans la population étudiée.....	46
7.2 Caractéristiques démographiques de la population étudiée	47
7.2 .1 Répartition des patients selon l'âge	47
7.2.2 Répartition des patients selon le sexe.....	48
7.3 Répartition des patients d'AOH selon le profil clinique.....	49
7.3.1 Répartition des patients selon l'âge moyen d'apparition.....	49
7.3.2 Répartition des patients selon le délai diagnostic.....	50
7.3.3 Répartition des patients selon les circonstances de découverte	51
7.3.4 Répartition des patients selon la localisation fréquente des crises.....	52
7.3.4 Répartition des patients selon la fréquence des crises.....	53
7.3.5 Répartition des patients selon la gravité des crises.....	54
7.4 Répartition des patients selon le profil biologique	55
7.4.1 Répartition des patients selon le dosage biologique.....	55
7.4.2 Répartition des patients selon le test génétique	56
7.5 Répartition des patients d'AOH selon la prise en charge thérapeutique	57
7.5.1 Répartition des patients selon l'utilisation du traitement.....	57
7.5.2 Répartition des patients selon la fréquence des différents types de traitement utilisés...58	
7.5.2.a Le traitement de la crise	58
7.5.2.b Le traitement prophylactique.....	59
7.5.3 Répartition des patients selon la satisfaction au traitement.....	60
7.6 Répartition des patients selon le profil évolutif	61
7.6.1 Répartition des patients selon la tendance de la fréquence des crises.....	61
7.6.2 Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation.....	62
7.7 Répartition des patients selon l'impact sur la qualité de vie (SF-36)	63
8. Discussion	64

Conclusion.....	68
Bibliographie.....	73
Les annexes.....	75

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les profils biologiques des différents types d'AOH

Liste des figures

Figure 01 : La physiopathologie de l'AOH.

Figure02: Sérine protéases contrôlées par le C1-INH dans les systèmes de cascades pro-inflammatoires.

Figure 03 : Une crise faciale d'AOH (labiale à gauche).

Figure 04 : Les différentes localisations de l'AOH.

Figure 05 : Image endoscopique comparative entre la muqueuse digestive saine et en crise digestive d'AOH.

Figure 06 : Un rash marigineux serpigneux.

Figure 07 : Une crise d'AOH au niveau du membre inférieur gauche.

Figure 08 : Une crise d'AOH au niveau du membre supérieur droit.

Figure 09 : Une crise des VAS d'AOH.

Figure 10 : Une crise génitale d'AOH.

Figure 11 : Stratégie diagnostic face à un angio-œdème.

Figure 12 : Les cibles thérapeutiques dans l'AOH.

Figure 13 : Le traitement de l'AOH, les modalités disponibles.

Liste des abréviations

- AOH : Angio-œdème héréditaire
- AOA : Angio-œdème acquis
- C1-INH : Inhibiteur de la C1-estérase
- BK : Bradykinine
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
- CREAK : Centre de référence et d'étude des angio-œdèmes à kinines
- CRMR : Centre de référence maladie rare
- ETP : Education thérapeutique du patient
- VAS : Voies aériennes supérieures
- PLG : Plasminogène
- KNG 1 : Kininogène1
- ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- ALD : Affection à longue durée
- APP : aminopeptidase P
- F12 : Facteur XII
- C-a-d : C'est-à-dire
- PLD : Prophylaxie à longue durée
- PCD : Prophylaxie à courte durée

I .Introduction

Les maladies rares, définies comme touchant moins d'une personne sur 2 000, représentent un véritable défi de santé publique. Bien que chaque pathologie soit rare individuellement, leur grand nombre fait qu'elles concernent une proportion significative de la population (6 à 8 % dans le monde, soit environ 3 millions de personnes en France). Dans 80 % des cas, leur origine est génétique. Ces maladies apparaissent souvent précocement, sont graves, chroniques, invalidantes, dégénératives, et ont un impact majeur sur l'espérance de vie. Elles se caractérisent également par un manque de connaissances scientifiques, l'absence de traitements efficaces et des inégalités d'accès aux soins.

Les personnes concernées (patients, familles, chercheurs, médecins) se heurtent à de nombreuses difficultés : incertitude sur la recherche thérapeutique, errance diagnostique, difficulté d'orientation vers des spécialistes, complexité de l'organisation des soins, et obstacles socio-économiques. La reconnaissance des maladies rares comme un enjeu de santé publique est relativement récent. L'expression "maladies rares" a permis de rendre visibles ces pathologies auparavant méconnues en raison du faible nombre de cas pour chacune.

L'idée de regrouper ces affections sous le terme de "rareté" a émergé à la fin des années 1970 aux États-Unis, puis à la fin des années 1990 en Europe. Dans les deux cas, cette évolution est le fruit d'une mobilisation importante des associations de patients, en lien avec les autorités publiques. Cette mobilisation a porté sur plusieurs fronts : sensibilisation du public, recherche de financements et plaidoyer pour des politiques de santé adaptées (01).

Parmi ces maladies rares figure l'angio-œdème héréditaire à bradykinine (AOH BK), lié à un déficit en C1-inhibiteur. Il se manifeste par des épisodes d'œdèmes localisés, sous-cutanés ou sous-muqueux, pouvant engager le pronostic vital en cas d'atteinte laryngée. Cette urgence est souvent confondue avec un œdème d'origine allergique, ce qui retarde le diagnostic et la mise en œuvre du traitement spécifique. Contrairement aux œdèmes histaminiques, les AOH BK ne s'accompagnent ni de prurit, ni d'urticaire, ni de fièvre. Ils se distinguent par leur physiopathologie et nécessitent un traitement spécifique.

On distingue les formes héréditaires (liées à un déficit en C1-INH ou à une mutation du gène FXII) des formes acquises, souvent induites par des médicaments (notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou par un déficit acquis en C1-INH. En l'absence de traitement spécifique, le risque de décès lors d'un œdème laryngé est estimé à 25 %. Les crises abdominales douloureuses peuvent également entraîner des complications sévères. Le diagnostic en situation d'urgence est difficile, car aucun examen biologique immédiat n'est concluant. Si le dosage de la bradykinine n'est pas réalisable en pratique clinique courante, l'exploration du complément et le dosage du C1-INH sont utiles à distance. Le traitement des crises repose sur l'administration rapide de médicaments spécifiques (06).

II . Revue de la littérature

1. Définition

L'angio-œdème est une réaction vasculaire aiguë caractérisée par un œdème localisé, bien limité, du derme, du tissu sous-cutané et/ou des muqueuses. Si la majorité des cas sont d'origine mastocytaire, médiée par la libération d'histamine, une proportion non négligeable est liée à un excès de bradykinine, secondaire à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH), tel que dans l'angio-œdème héréditaire (AOH). Cette forme, bien que rare, justifie une prise en charge spécialisée dans un Centre de Référence des Maladies Rares (CRMR), notamment ceux du réseau CREAK (03).

L'AOH est une maladie génétique rare causée par un déficit quantitatif ou fonctionnel en C1-INH. Sa compréhension a été grandement enrichie par l'identification de la bradykinine comme principal médiateur. Des modèles animaux ont permis de mieux élucider le rôle de la kallibréine et du récepteur B2 de la bradykinine dans la physiopathologie, orientant le développement de nouvelles approches thérapeutiques (04).

Cette entité regroupe les angio-œdèmes bradykiniques liés à une altération génétique, autrefois désignés sous les termes de « œdème angioneurotique », « angio-œdème à kinines » ou « angio-œdème non histaminique » (05). Elle est liée à une mutation du gène SERPING1, situé sur le chromosome 11, responsable de la régulation de la bradykinine. Ce dysfonctionnement génétique entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire, responsable d'une extravasation de liquide riche en protéines dans les tissus interstitiels. Cliniquement, l'AOH se manifeste par des épisodes récurrents d'œdèmes localisés, non prurigineux, de couleur blanche ou rosée, intéressant fréquemment le visage, les lèvres, la langue, les extrémités ou encore le tube digestif. Ces épisodes sont souvent accompagnés de douleurs, d'une sensation de tension ou de chaleur au site de l'œdème. L'atteinte des voies aériennes supérieures constitue une urgence vitale (02).

2. Épidémiologie

L'AOH est une maladie génétique rare, transmise sur un mode autosomique dominant, due à une mutation du gène SERPING1. Cette mutation peut être héréditaire ou de novo. On distingue trois types d'AOH-C1-INH :

- Type I : réduction quantitative de la C1-INH (85 % des cas) ;
- Type II : taux normal mais activité fonctionnelle diminuée ;
- Type III : formes à C1-INH normal, souvent liées à une mutation du gène F12(03).

L'incidence est estimée à 1 pour 50 000 personnes. En France, on recense environ 1 500 patients, et environ 280 en Algérie. Les premières manifestations peuvent survenir dès l'enfance, généralement entre 11 et 13 ans, avec près de 50 % des patients ayant présenté une première crise avant l'âge de 10 ans. Cependant, le diagnostic est souvent retardé, avec un délai moyen pouvant atteindre 10 ans entre les premiers symptômes et l'identification de la maladie (02).

3. La génétique :

L'angio-œdème héréditaire avec déficit en C1-inhibiteur (AOH-C1INH) est une maladie génétique rare, à transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Cela signifie que tous les porteurs d'un variant pathogène du gène impliqué ne développent pas nécessairement la maladie. L'AOH-C1INH est causé par des mutations du gène SERPING1 (NM_000062.3, OMIM #606860), codant pour l'inhibiteur de C1 estérase (C1-INH) [03]. Ces mutations peuvent être héritées d'un parent atteint ou survenir de novo, ce qui justifie de ne pas écarter ce diagnostic en l'absence d'antécédents familiaux.

Le diagnostic moléculaire repose sur l'analyse du gène SERPING1, selon deux approches complémentaires :

- Le séquençage des 8 exons : permet de détecter les mutations ponctuelles (substitutions, insertions ou délétions).
- La technique MLPA (Multiplex Ligation-dépendent Probe Amplification) : utile pour identifier des réarrangements génomiques (délétions ou duplications) non détectables par séquençage classique.

Dans environ 5 à 10 % des cas, aucun variant pathogène n'est identifié dans SERPING1, malgré une symptomatologie évocatrice. Ces cas restent encore inexplicables sur le plan génétique.

L'identification d'un variant causal est essentielle non seulement pour confirmer le diagnostic, mais aussi pour permettre un conseil génétique familial et le dépistage des apparentés. En France, cette analyse est réalisée dans deux laboratoires spécialisés, soulignant le besoin d'une expertise centralisée pour cette maladie rare.

AOH avec C1-INH normal : vers une diversité génétique

Dans les formes d'AOH avec C1-INH normal, plusieurs gènes ont été identifiés à ce jour :

- F12 (facteur XII) : les mutations de ce gène sont associées à des crises d'angio-œdème, souvent déclenchées par des facteurs hormonaux (contraceptifs oraux, grossesse).
- PLG (plasminogène) : les mutations du gène PLG provoquent une forme d'AOH avec atteintes oropharyngées marquées.
- KNG1 (kininogène de haut poids moléculaire) : récemment impliqué, ce gène code le substrat de la kallikréine, essentiel à la production de bradykinine.
- D'autres gènes comme ANGPT1 (angiopoïétine 1) ou MYOF (myoferline) sont en cours d'exploration dans certaines formes familiales, bien que leur rôle ne soit pas encore complètement élucidé.

Avant d'entreprendre une recherche génétique, une caractérisation clinique rigoureuse est indispensable, incluant l'absence d'efficacité des antihistaminiques, l'exclusion des causes allergiques, et une analyse approfondie de l'histoire familiale. L'absence d'antécédents ne permet pas d'exclure une forme héréditaire, notamment en raison de la pénétrance variable, en particulier chez les hommes.

L'identification des gènes en cause dans ces formes permet un diagnostic de précision, oriente la prise en charge, et autorise un conseil génétique pertinent à destination du patient et de sa famille (03).

Analyse du gène F12 :

- Quand réaliser l'analyse ? L'analyse du gène F12 est recommandée chez tout patient suspect d'AOH à C1-INH normal, en particulier lorsque :
 - Un contexte œstrogénique est identifié comme déclencheur des crises (par exemple, crises liées aux cycles menstruels, à la grossesse, à la contraception hormonale).
 - Le patient est originaire du Maghreb, où ce variant est plus fréquent.
- Fréquence des mutations : La proportion des patients porteurs d'un variant pathogène du gène F12 varie en fonction de l'expertise clinique préalable au test moléculaire. Les études montrent que :
 - Environ 7 % des cas sporadiques d'AOH à C1-INH normal et résistant aux antihistaminiques sont porteurs d'un variant du gène F12.
 - Ce pourcentage augmente à environ 12 % chez les femmes présentant un AOH œstrogénosensible.
- Variant pathogène le plus fréquent : Le variant c.983C>A (p. Thr328Lys) est le variant pathogène identifié très majoritairement chez les patients, en raison d'un effet fondateur (c'est-à-dire qu'un ancêtre commun a transmis ce variant à de nombreux descendants).

Analyse du gène PLG :

- Quand réaliser l'analyse ? L'analyse du gène PLG doit être effectuée de façon systématique chez les patients ne présentant pas de variant pathogène du gène F12.
- Variant pathogène le plus fréquent : Un variant pathogène faux-sens avec un effet fondateur a été décrit : c.988A>G (p. Lys330Glu). Ce variant, bien que plus rare (environ 4 % des patients AOH à C1-INH normal et résistant aux antihistaminiques), est important à rechercher.
- Caractéristiques cliniques associées : Les patients porteurs de ce variant présentent souvent une histoire familiale d'AOH, des œdèmes de langue et la prise d'IEC peut être un facteur déclenchant des symptômes.

Analyse du gène KNG1 :

- Quand réaliser l'analyse ? Un troisième gène causal, KNG1 (codant le kininogène), et un variant spécifique c.1136T>A p. (Met379Lys), ont été identifiés dans quelques familles. L'étude moléculaire du gène KNG1 n'est effectuée qu'en deuxième intention, dans les familles informatives (c'est-à-dire les familles où plusieurs sujets sont atteints).

L'absence de variant pathogène dans les gènes F12, PLG ou KNG1 n'exclut pas le diagnostic d'AOH à C1-INH normal. D'autres gènes sont susceptibles d'être identifiés dans les années à venir, grâce aux avancées de la recherche. Le conseil génétique est une étape essentielle dans la prise en charge des familles concernées par un AOH, il doit être effectué au cours d'une consultation par un médecin référent et/ou un généticien clinicien, afin d'informer les patients et les familles sur les risques de transmission de la maladie, les modalités de dépistage et les options de prise en charge (03).

4. Physiopathologie de l'AOH

L'inhibiteur de C1 est une glycoprotéine appartenant à la famille des inhibiteurs de sérine-protéases. Son mécanisme d'action est original, souvent comparé à un "piège à souris" : lors de l'interaction avec sa protéase cible, l'inhibiteur se fait cliver au niveau de l'arginine 444, ce qui induit une liaison covalente irréversible et un changement de conformation qui neutralise la protéase.

Des mutations du gène SERPING1, codant pour l'inhibiteur de C1, peuvent entraîner un déficit quantitatif (type I) ou fonctionnel (type II). Plus de 200 mutations ont été décrites, majoritairement des mutations ponctuelles (substitutions, insertions ou délétions), souvent localisées au niveau de l'exon 8, codant le site actif.

L'inhibiteur de C1 joue un rôle clé dans la régulation de la voie classique du complément, en inhibant spécifiquement les sérines-protéases C1r et C1s. Il agit également sur la voie des lectines en bloquant la MASP-2 (Mannose-binding lectin-associated serine protease 2). Ces deux voies convergent vers l'activation des composants C4 et C2. En cas de déficit, cette régulation est altérée, entraînant une activation excessive en phase fluide, une consommation des composants C4 et C2, tandis que le taux de C3 reste souvent normal. Au-delà du complément, l'inhibiteur de C1 régule également les systèmes de coagulation et de fibrinolyse : il inhibe les facteurs XI et la thrombine, ainsi que la plasmine et le tPA (activateur tissulaire du plasminogène). Cette régulation limite la formation excessive de bradykinine, le médiateur principal de l'AOH.

Chez les patients atteints d'AOH, les taux basaux de bradykinine sont augmentés et s'élèvent davantage pendant les crises. Ils sont significativement plus élevés dans les zones œdémateuses que dans les zones saines. Une observation intéressante a montré qu'une famille porteuse d'une mutation du gène SERPING1 altérant uniquement la régulation du complément — tout en préservant l'inhibition de la kallibréine — ne développait pas de symptômes, soulignant le rôle central de la voie kallibréine-kinine dans la physiopathologie.

La bradykinine agit principalement via les récepteurs B2, exprimés de manière constitutive sur de nombreuses cellules. Un second récepteur, le récepteur B1, est induit en contexte inflammatoire. Son rôle précis dans l'AOH reste à élucider, mais il pourrait participer à la sévérité des manifestations (7).

L'angio-œdème héréditaire (AOH) résulte d'une production excessive de bradykinine, un puissant médiateur vasodilatateur. Celle-ci est générée au sein de la cascade kallibréine-kinine, activée notamment par le facteur XII, qui, sous l'effet de la plasmine, convertit la prékallibréine en kallibréine. Cette enzyme libère ensuite la bradykinine à partir du kininogène de haut poids moléculaire (HMWK). La bradykinine se fixe sur les récepteurs B2 présents à la surface des cellules endothéliales, entraînant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, à l'origine des œdèmes caractéristiques de la maladie.

En situation physiologique, cette cascade est régulée par le C1-inhibiteur (C1-INH), qui contrôle l'activité du facteur XIIa et de la kallibréine. En cas de déficit quantitatif ou fonctionnel du C1-INH, cette régulation est altérée, conduisant à une activation incontrôlée de la voie, et donc à une libération excessive de bradykinine responsable des manifestations cliniques de l'AOH. La bradykinine (BK) est principalement dégradée par l'ECA, mais aussi par l'APP (03).

Figure n°01 : La physiopathologie de l'AOH

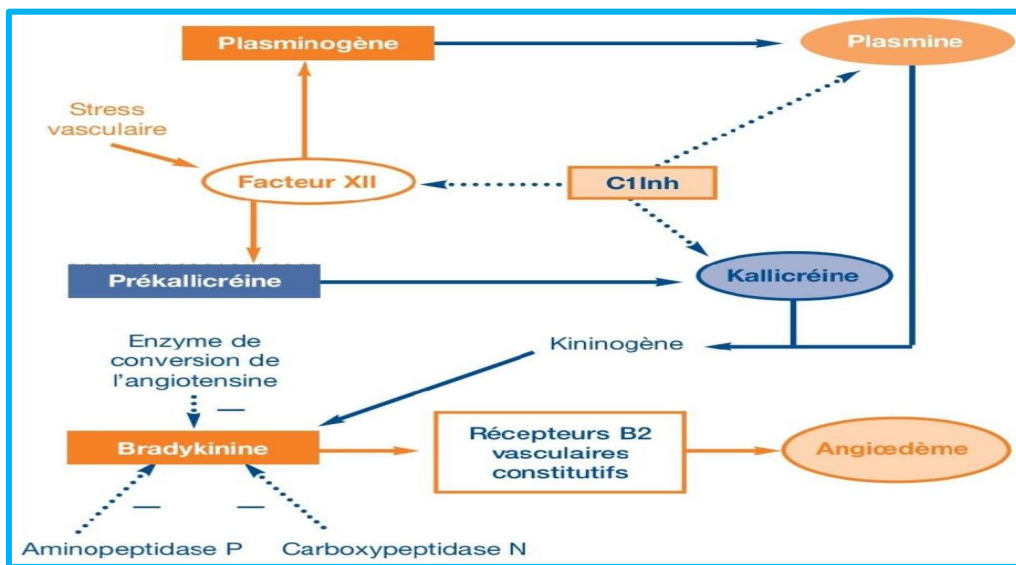
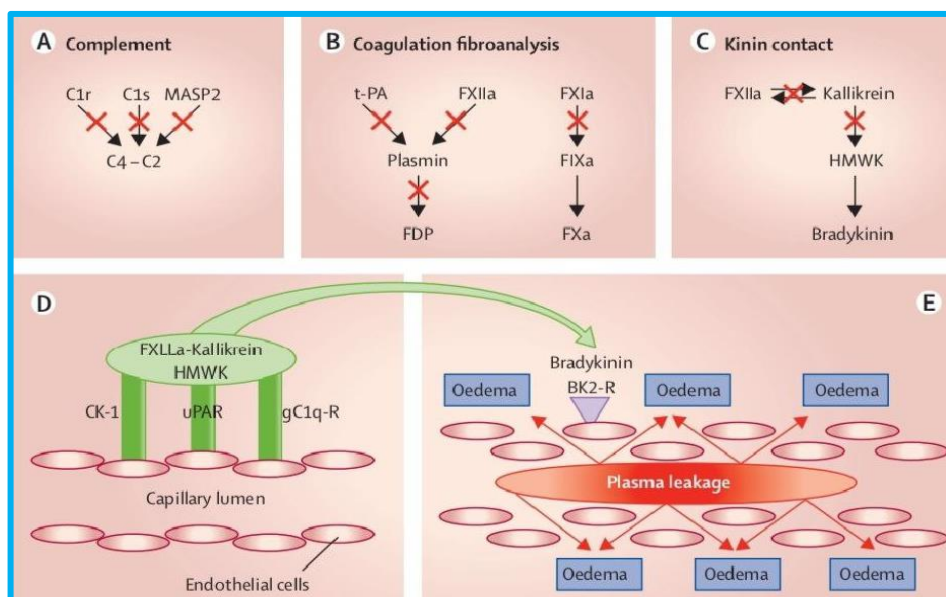


Figure n°02 : Sérineprotéases contrôlées par le C1-INH dans les systèmes de cascades pro-inflammatoires.



5. Les types d'AOH

L'angio-œdème héréditaire (AOH) se divise en deux grands types, selon le statut du C1-inhibiteur (C1-INH), toutes formes confondues étant liées à un excès de bradykinine.

• Type 1 : AOH avec anomalie du C1-INH

Ce type regroupe les deux variantes classiques, dues à une mutation du gène *SERPING1* :

- Variant I (85 % des cas) : déficit quantitatif du C1-INH. Il s'agit d'une diminution de la synthèse de la protéine C1-INH, entraînant une concentration sérique <50 % des valeurs normales et une activité fonctionnelle <30 % (3,8).
- Variant II (15 % des cas) : déficit qualitatif. La concentration du C1-INH est normale, mais il est non fonctionnel, avec une activité également <30 % (3,8).

Dans ces deux formes, le taux de C4 est très diminué, tandis que le C1q est généralement normal (08).

• Type 2 : AOH avec C1-INH normal

Ce type correspond à une présentation clinique d'AOH sans anomalie biologique du C1-INH, mais avec hyperactivation des kininogénases, souvent liée à :

- des mutations du gène *F12* (facteur XII) dans environ 15 % des cas (3).
- Ou d'autres gènes identifiés récemment (plasminogène, kininogène, angiopoïétine-1...).

Il touche principalement les femmes et est fréquemment modulé par les œstrogènes.

Trois formes cliniques sont décrites :

- œstrogène-dépendante : crises uniquement sous contraception œstroprogestative ou durant la grossesse ;
- œstrogène-sensible : crises majorées par les œstrogènes mais persistantes hors contexte hormonal ;
- œstrogène-indépendante : œdèmes sans lien hormonal, pouvant concerner aussi les hommes.

Dans ce type, les dosages du C1-INH sont normaux, mais une activité fonctionnelle parfois modérément abaissée peut être observée. Ces anomalies sont souvent réversibles après arrêt de la pilule ou post-partum (08).

6. Les facteurs déclenchants :

Les crises d'angio-œdème héréditaire peuvent être spontanées ou déclenchées par divers facteurs, Notamment :

- **Traumatismes physiques** : Même des interventions médicales considérées comme mineures, comme un simple détartrage chez le dentiste, peuvent parfois être un facteur déclenchant.
- **Émotions** : Qu'elles soient heureuses ou tristes, une forte charge émotionnelle peut potentiellement initier une crise.
- **Infections** : La présence d'une infection dans l'organisme peut également jouer un rôle dans le déclenchement.
- **Un changement hormonal** : menstruation, grossesse.
- **Alimentaire** : les agrumes tel que le citron, tomates conservé ...
- **Médicaments** : Certains médicaments sont plus susceptibles de favoriser l'apparition de crises :
 - **Œstrogènes** : Ces hormones féminines peuvent, dans certains cas, être associées à un risque accru.
 - **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)** : Ces médicaments, utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, peuvent augmenter le taux de bradykinine, une substance impliquée dans certaines crises.
 - **Thrombolytiques associés aux IEC** : L'utilisation conjointe de médicaments qui dissolvent les caillots sanguins (thrombolytiques) et d'IEC semble augmenter significativement le risque.
 - **Inhibiteurs de mTOR, gliptines, association sacubitril-valsartan, racécadotril si associés aux IEC** : Ces médicaments, utilisés dans divers contextes (transplantation, diabète, insuffisance cardiaque, diarrhée), peuvent également influencer la voie de la bradykinine ou avoir d'autres mécanismes qui, en particulier en association avec les IEC, pourraient favoriser les crises.

Il est important de noter que la susceptibilité à ces déclencheurs peut varier considérablement d'une personne à l'autre (03).

7. Le diagnostic clinique :

L'angio-œdème bradykinique peut survenir à tout âge, même chez les enfants et les adolescents. Il se manifeste par un gonflement de la peau ou des muqueuses, souvent douloureux et accompagné d'une sensation de tension. Toutes les parties du corps peuvent être touchées, mais le visage (lèvres, paupières), les extrémités et les organes génitaux sont les zones les plus fréquemment atteintes(03).

Ce gonflement est dû à une augmentation rapide et localisée de la perméabilité des capillaires, causée par la bradykinine, avec :

- **Aspect** : L'œdème est blanc, mou, déformant et bien délimité.
- **Installation** : Il se développe en quelques minutes à quelques heures.
- **Symptôme** : Il n'y a pas de démangeaisons (prurit) associées, mais il peut être douloureux.
- **Évolution** : L'œdème est transitoire, durant généralement de 24 à 72 heures, et disparaît sans laisser de séquelles.
- **Résistance aux traitements** : Il ne répond pas aux corticostéroïdes(06).

Parfois, l'angio-œdème peut être précédé ou accompagné d'une éruption cutanée non prurigineuse, ressemblant à une broderie sur la peau qui s'appelle « rash margineux serpingineux » et non pas d'une urticaire ce qui fait la différence avec l'angio-œdème histaminique allergique.

Lorsque le gonflement se produit dans le tube digestif, il peut provoquer de fortes douleurs abdominales, souvent associées à des nausées et des vomissements. Ces épisodes, qui ne s'accompagnent ni de fièvre ni de signes d'inflammation, disparaissent généralement en 2 à 3 jours.

Si l'angio-œdème touche les voies respiratoires supérieures (gorge, larynx, langue), il peut entraîner une asphyxie et mettre la vie en danger si un traitement approprié n'est pas administré rapidement.

Il est important de noter que la localisation, l'intensité et la fréquence des crises varient considérablement d'une personne à l'autre, même au sein d'une même famille (03).

En effet, AOH-BK doit être évoqué devant les situations suivantes :

- **Présentation clinique évocatrice** : Œdème de la face, localisé et transitoire, pouvant s'accompagner de difficultés respiratoires (dyspnée laryngée) ou de douleurs abdominales intenses et soudaines. Ces symptômes peuvent être récidivants.
- **Absence de signes d'allergie** : Contrairement à d'autres formes d'angio-œdème, l'AEB ne s'accompagne généralement pas d'urticaire ni de démangeaisons (prurit).
- **Inefficacité des traitements classiques** : Les corticoïdes et les antihistaminiques, souvent utilisés pour traiter les réactions allergiques, sont inefficaces dans l'AEB.
- **Antécédents familiaux** : Un historique familial d'épisodes d'œdème suggère une forme héréditaire de la maladie.
- **Prise de certains médicaments** : La prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou de sartans peut être responsable d'une forme acquise d'AEB.
- **La présence du facteur déclenchant**(06).

Figure n°03 : Les différents localisations de l'AOH



Le diagnostic précis de l'AOH-BK, qu'il soit héréditaire ou iatrogène (induit par les médicaments), est crucial car il conditionne la prise en charge. En effet, l'AEB nécessite des traitements spécifiques, tels que l'icatibant ou les concentrés de C1 inhibiteur, qui permettent de contrôler rapidement les symptômes et de prévenir les complications graves. Compte tenu de la morbi-mortalité potentielle de l'AEB, il est impératif que tous les patients aient un accès rapide à ces traitements spécifiques. Cela représente un défi majeur pour la médecine d'urgence, qui doit garantir la disponibilité de ces médicaments et la formation des professionnels de santé à leur utilisation(06).

Figure n°04 : Une crise faciale d'AOH (labiale à gauche)

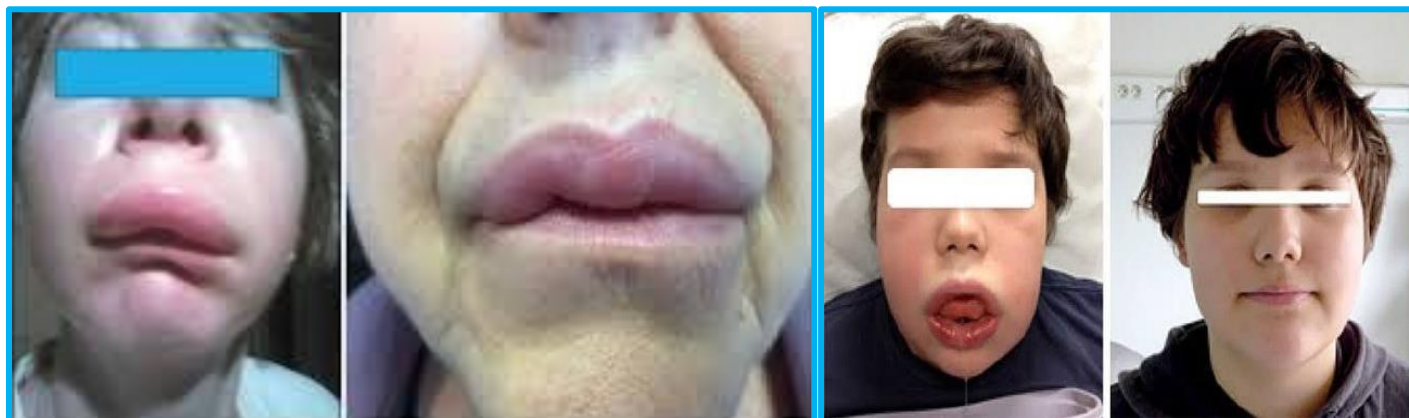


Figure n°05 : Image endoscopique comparative entre la muqueuse digestive saine (à gauche) et en crise digestive d'AOH (à droite)



Figure n°06 : Un rash marigineux serpingineux
Inférieur gauche



Figure n°07 : Une crise d'AOH au niveau du membre



Figure n°08: Une crise d'AOH au niveau
Du membre supérieur droit



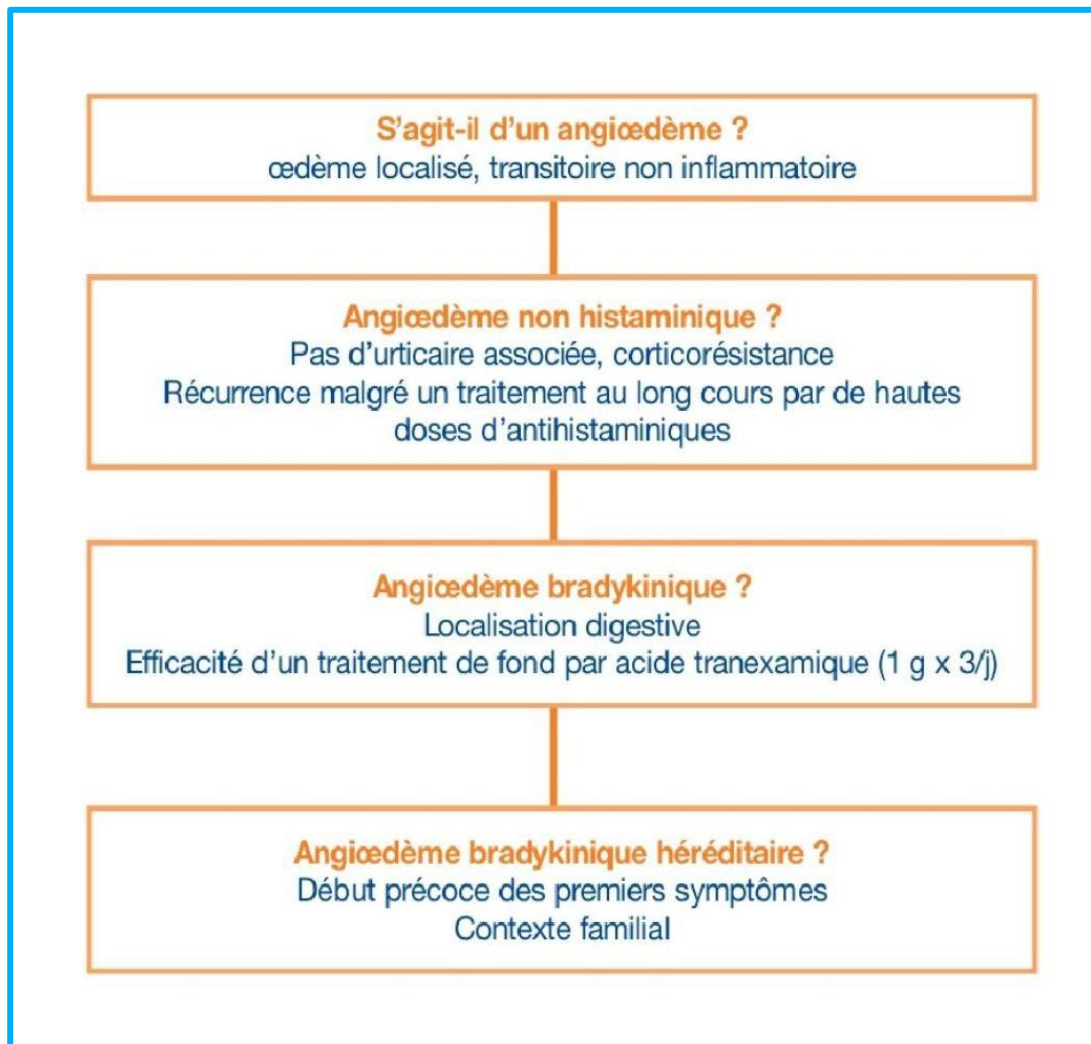
Figure n°09 : Une crise des VAS d'AOH



Figure n°10 : Une crise génitale d'AOH



Figure n°11: Stratégie diagnostic cliniquement face à un angio-œdème



8. Le diagnostic biologique :

Le diagnostic de l'AOH repose sur des examens biologiques, en particulier les dosages pondéral et fonctionnel de la protéine C1-INH, qui sont indispensables en cas de suspicion. Pour obtenir des résultats fiables lors du diagnostic de l'AOH, il est crucial de réaliser les dosages pondéral et fonctionnel de la protéine C1-INH en dehors des périodes de crise. Il est également essentiel de tenir compte de certains traitements qui peuvent affecter les résultats : un délai de 2 semaines après l'administration de concentré de C1-INH et de 1 mois après l'arrêt du Danazol® est recommandé. L'acide tranexamique et l'icatibant peuvent être utilisés sans interférer avec les dosages.

le dosage pondéral (concentration) et le dosage fonctionnel (activité) de la protéine C1-INH. Le dosage pondéral est réalisé par des méthodes immunochimiques, tandis que l'activité fonctionnelle est mesurée par une méthode spectrophotométrique-enzymatique. Les valeurs de référence varient selon les laboratoires et les techniques utilisées. Le diagnostic est évoqué si l'activité fonctionnelle est inférieure à 50% des valeurs de référence à deux reprises, avec un intervalle d'au moins un mois, et au moins un des dosages doit être effectué dans un laboratoire spécialisé. Il est crucial de noter qu'un dosage pondéral normal ne signifie pas nécessairement l'absence d'AOH : le dosage fonctionnel doit toujours être demandé.

Si le dosage fonctionnel révèle une activité entre 50 et 60%, un second prélèvement est indispensable pour confirmer ce résultat. L'interprétation de ces valeurs doit se faire avec prudence, en prenant en compte l'ensemble du tableau clinique du patient et en s'assurant de l'absence de grossesse ou de traitement hormonal, qui pourraient fausser les résultats. Il n'existe aucune corrélation entre le taux de C1-INH et le phénotype Clinique (03).

Chez l'enfant :

Un diagnostic précoce est primordial chez les enfants ayant des antécédents familiaux d'AOH, car les crises peuvent débuter dès les premiers mois de la vie. Le dosage du C1-INH, qu'il soit pondéral ou fonctionnel, doit être envisagé dès l'âge de 6 mois, avec un contrôle après 1 an, même en cas de résultat initial normal.

En parallèle, si le variant génétique familial est connu, un diagnostic génétique peut être réalisé dès la naissance, en lien avec une consultation de conseil génétique. Cette approche permet d'identifier rapidement les enfants porteurs de la mutation et de mettre en place une prise en charge adaptée.

Le dosage du C1q et la recherche d'anticorps anti-C1-INH ne sont pas nécessaires pour diagnostiquer un AOH typique. Ces examens sont utiles uniquement en cas de suspicion d'AOA, une forme rare d'angio-œdème acquise (03).

Tableau n°01 :Les profils biologiques des différents types d'AOH

	AOH type 01		AOH type 02
	Variant 01	Variant 02	
C1-INH pondéral	Bas	normal	normal
C1-INH Fonctionnel	Bas	Bas	Parfois bas sous pilule ou lors de grossesses.
C1q	Normal	Normal	Normal
C4	Bas	Bas	normal

9. Les diagnostics différentiels:

Parmi les angio-œdèmes de mécanisme bradykinique, on distingue plusieurs entités : les AOH médicamenteux secondaires aux IEC, ainsi que les AOH par déficit acquis en C1-INH.

Angio-œdèmes bradykiniques acquis médicamenteux (induits par les IEC) :

- **Caractéristiques :**
 - Principalement liés à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
 - Peuvent survenir dès la première semaine de traitement, mais aussi des années après son initiation.
 - Mécanisme non immunoallergique.
 - Risque accru en cas de traitement concomitant avec des gliptines, des inhibiteurs de mTOR, du racécadotril ou des thrombolytiques.
- **Diagnostic :**
 - Le dosage du C1-INH (quantitatif et fonctionnel) est recommandé pour distinguer un angio-œdème héréditaire sous-jacent ou un déficit acquis en C1-INH révélé par le médicament.
 - L'absence de récurrence à l'arrêt du traitement confirme l'origine médicamenteuse de l'angio-œdème.
 - La récurrence doit faire évoquer une cause mastocytaire ou un AOH à C1-INH normal.

Angio-œdèmes par déficit acquis en C1-INH :

- **Caractéristiques :**
 - Surviennent chez des sujets de plus de 40 ans, sans antécédents familiaux.
 - Les manifestations cliniques sont similaires à celles des angio-œdèmes héréditaires.
- **Diagnostic :**
 - La diminution du C1-INH fonctionnel est constante.
 - Le C1q (une des sous-fractions du C1) est abaissé dans 70 à 90 % des cas.
 - Des anticorps anti-C1-INH sont présents dans 50 % des cas.
 - Peuvent être associés à un syndrome lymphoprolifératif (lymphome de la zone marginale le plus souvent) ou à une gammapathie monoclonale.

Il est essentiel de distinguer les différentes formes d'angio-œdème bradykinique pour adapter la prise en charge. Les angio-œdèmes acquis médicamenteux, souvent liés à la prise d'IEC, doivent être différenciés des autres formes, notamment héréditaires ou liés à un déficit acquis en C1-INH. Le dosage du C1-INH et du C1q, ainsi que la recherche d'anticorps anti-C1-INH, sont des outils diagnostiques importants (voir L'annexe..) (3).

Il est fondamental de distinguer les différentes formes d'angio-œdème bradykinique afin d'adapter correctement la prise en charge thérapeutique. L'angio-œdème acquis d'origine médicamenteuse, notamment induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), doit être différencié des formes héréditaires ou des déficits acquis en inhibiteur de C1. Le bilan biologique comprend le dosage du C1-INH, du C1q, et la recherche d'anticorps anti-C1-INH(voir L'annexe..) (3).

Chez certains patients, les résultats cliniques et biologiques peuvent rendre le diagnostic incertain. En effet, des concentrations basses de C4 peuvent également être observées dans des pathologies inflammatoires telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la vacuité urticarienne hypocomplémentémique, ou la cryoglobulinémie. Dans ces cas, la consommation du C1-INH est souvent insuffisante pour induire une déficience détectable. Par ailleurs, une déficience secondaire en C1-INH peut survenir au cours de pathologies lymphoprolifératives ou auto-immunes, y compris le LES.

Le dosage du C1q constitue un outil discriminant : il est généralement normal dans les formes héréditaires, mais abaissé dans les déficits acquis. Le recours à une analyse génétique peut s'avérer utile en cas de doute diagnostique ou chez les nourrissons de moins d'un an, chez qui les dosages plasmatiques sont moins fiables.

Cliniquement, un angio-œdème sans urticaire, non réactif aux antihistaminiques, évoque une médiation bradykinique. Certaines formes peuvent mimer l'angio-œdème héréditaire, comme celui induit par les IEC, ou l'AOH de type III lié aux mutations du facteur XII. Néanmoins, ces formes n'impliquent pas le complément ni le C1-INH

La différenciation entre angio-œdème histaminique, bradykinique et héréditaire est essentielle pour orienter les stratégies thérapeutiques futures. Il n'existe à ce jour aucun test diagnostique de routine permettant d'objectiver une crise aiguë atypique chez un patient AOH connu, ce qui limite la rapidité de la prise en charge. Or, les traitements spécifiques, bien que coûteux, sont d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés précocement(07).

10. Le profil évolutif :

L'angio-œdème héréditaire (AOH), en l'absence de traitement, se manifeste par des crises récurrentes, survenant en moyenne tous les 7 à 14 jours, mais avec une variabilité allant d'une fois par an à plusieurs fois par semaine. La sévérité de ces crises est également très variable, même au sein d'une même famille, et leur durée peut atteindre plusieurs jours, impactant considérablement la qualité de vie des patients pendant plus de trois mois par an.

Ces crises entraînent un handicap significatif, avec des arrêts de travail et des difficultés scolaires chez les enfants, ainsi que des problèmes dans la réalisation des activités quotidiennes.

Au-delà des crises elles-mêmes, les patients vivent dans l'angoisse constante du risque d'œdème des voies aériennes supérieures, potentiellement fatal, car ces crises sont imprévisibles et peuvent survenir à tout moment. Cette anxiété altère profondément leur qualité de vie, avec un risque de dépression significativement augmenté.

Plus de la moitié des patients parviennent à identifier des facteurs déclenchants, tels que les traumatismes, les infections ORL ou le stress, mais la fréquence des crises peut varier considérablement au cours de la vie, alternant périodes de forte intensité et périodes asymptomatiques.

L'angio-œdème bradykinique ne répond pas aux traitements classiques comme les corticoïdes, les antihistaminiques ou l'adrénaline, qui sont inefficaces sur les œdèmes des voies aériennes supérieures. Les crises abdominales sont particulièrement douloureuses, atteignant souvent une intensité maximale sur l'échelle visuelle analogique de la douleur.

En l'absence de traitement spécifique, les patients reçoivent des morphiniques pour soulager la douleur, ce qui peut entraîner une dépendance dans certains cas, en raison de la fréquence élevée des crises. La grande variabilité de l'expression de la maladie d'un patient à l'autre et au cours du temps souligne la nécessité d'une prise en charge personnalisée, impliquant le patient dans les choix thérapeutiques et l'éduquant à gérer sa pathologie.

Des actions d'éducation thérapeutique sont indispensables et actuellement en cours de développement pour améliorer la prise en charge globale des patients atteints d'AOH (09).

11. La prise en charge thérapeutique:

L'AOH est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge adéquate et immédiate afin d'éviter les complications rapides de la maladie. Le traitement de l'AOH a deux objectifs :

- Empêcher les crises par des traitements prophylactiques à court ou long terme
- Arrêter une crise lorsqu'elle survient.

Dans la prise en charge de l'angio-œdème héréditaire (AOH), l'accent est mis sur l'autonomisation du patient et l'amélioration de sa qualité de vie. L'auto administration du traitement, ou l'administration par un proche, est fortement encouragée. Cette approche présente plusieurs avantages :

- Autonomie du patient : Le patient devient acteur de sa prise en charge et n'est plus dépendant d'un professionnel de santé pour l'administration du traitement.
- Gain de temps : En cas de crise, le traitement peut être administré rapidement, ce qui permet de réduire la durée et la sévérité des symptômes.

Pour certains patients, un traitement de fond est nécessaire afin de limiter la fréquence et l'intensité des crises. Ce traitement contribue à améliorer la sécurité et la qualité de vie du patient. Et En cas d'exposition à des situations ou facteurs déclenchants de crise (interventions chirurgicales, soins dentaires, etc.), une prophylaxie à court terme est systématiquement administrée, selon les protocoles définis dans le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins). Dont Le programme national d'éducation thérapeutique pour l'AOH, "Educréak", joue un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et de leur entourage. Il vise à développer les compétences nécessaires pour une meilleure autonomie et une gestion efficace de la maladie au quotidien.

Chez l'enfant et l'adolescent, les objectifs sont similaires à ceux de l'adulte, mais une attention particulière est portée à l'articulation avec le milieu scolaire et à l'accès aux soins d'urgence pendant le temps scolaire. La prévention optimale des crises abdominales modérées récurrentes est essentielle, car ces crises peuvent entraîner des douleurs récidivantes, un retentissement psychologique à long terme et une phobie scolaire. La mise en place d'un projet d'accueil personnalisé (voir annexe 7) est donc cruciale. Les programmes d'éducation thérapeutique (ETP) et de transition doivent être intégrés dès le début de la prise en charge du patient, afin de favoriser l'autonomisation à l'adolescence et la transition vers l'âge adulte (03).

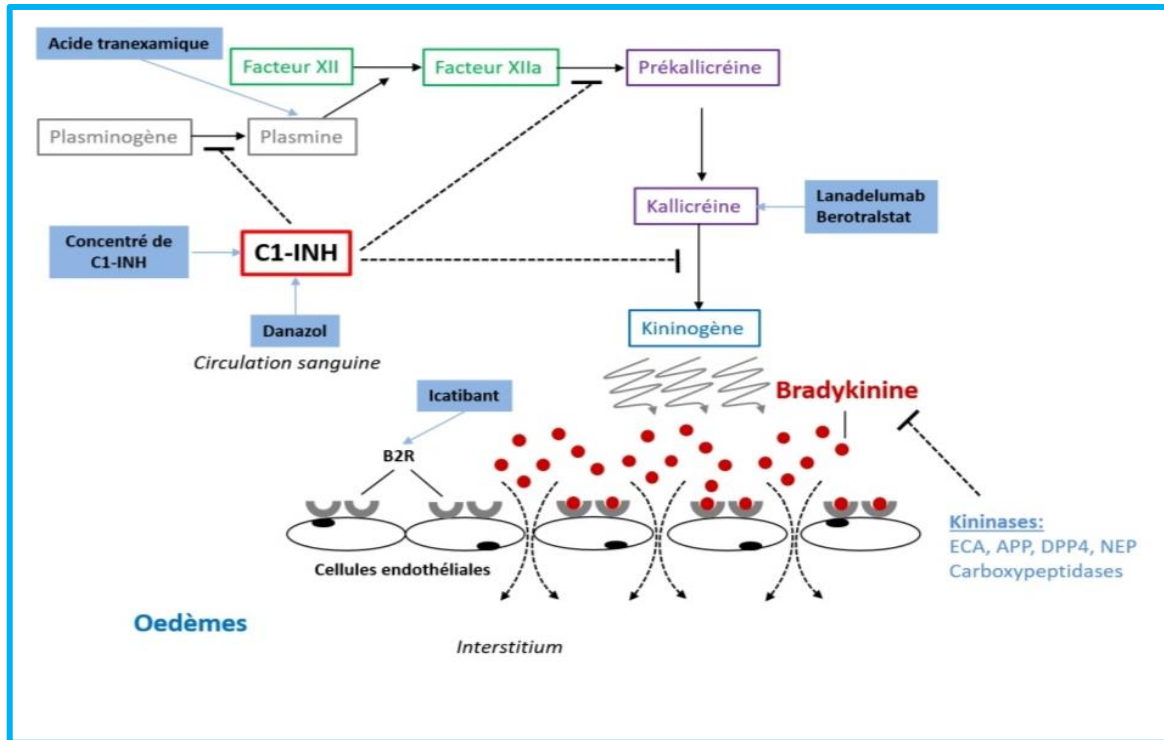
11.1 Les modalités thérapeutiques :

Les traitements actuellement disponibles pour l'AOH visent à moduler la production de bradykinine (BK), un peptide vasoactif impliqué dans les symptômes de la maladie. Ces traitements agissent à différents niveaux :

- **Restauration du contrôle de la production de BK :**
 - **Concentrés de C1-INH :** Ces concentrés, d'origine plasmatique humaine (Bérinert[®], Cinryze[®]), permettent d'augmenter le taux circulant de C1-INH, une protéine qui régule la production de BK. Ils sont utilisés pour traiter les crises aiguës.
 - **Androgènes atténués :** Le Danazol (Danatrol[®]) est un androgène atténué qui stimule la synthèse hépatique de C1-INH et accélère la dégradation de la BK. Il est utilisé en traitement de fond pour réduire la fréquence et la sévérité des crises.
- **Amplification de la dégradation de la BK :**
 - **Androgènes atténués :** Comme mentionné précédemment, le Danazol favorise également la dégradation de la BK.
- **Blocage des effets de la BK :**
 - **Antagoniste des récepteurs B2 de la BK :** L'icatibant (Firazyr[®] ou génériques) est un antagoniste des récepteurs B2 de la BK. Il se lie à ces récepteurs et empêche la BK de se fixer, ce qui réduit les symptômes de l'AOH lors des crises aiguës.
 - **Inhibiteurs de la kallibréine :** Le Lanadelumab (Takhzyro[®]) et le Bérotralstat (Orladeyo[®]) sont des inhibiteurs de la kallibréine, une enzyme qui active la production de BK. Ils sont utilisés en traitement de fond pour prévenir les crises.
- **Inhibition de l'activation de la plasmine :**
 - **Antifibrinolytiques :** L'acide tranexamique (Exacyl[®], Spotof[®]) est un Antifibrinolytique qui inhibe l'activation de la plasmine, une enzyme impliquée dans l'activation du facteur XII et la consommation de C1-INH. Il est utilisé pour prévenir les crises, notamment en cas de facteurs déclenchants connus.

Il est important de noter que l'arsenal thérapeutique de l'AOH est en constante évolution, avec de nouvelles options thérapeutiques qui pourraient être disponibles dans les années à venir(03).

Figure n°12 : Les cibles thérapeutiques dans l'AOH



11.1.1 Les androgènes atténués :

Le Danazol (Danatrol®) est un androgène atténué utilisé dans le traitement prophylactique de l'angio-œdème héréditaire (AOH) avec déficit en C1-INH. Il augmente la concentration de C1-INH, réduisant ainsi la fréquence et la gravité des crises.

Avantages :

Administration par voie orale, ce qui facilite son utilisation, facile d'accès et peu coûteux.

Inconvénients :

- Effets indésirables fréquents, dose-dépendants, liés à ses actions androgéniques et anabolisantes : prise de poids, hypertension artérielle, dyslipidémie, acné, signes de virilisation (hirsutisme, raucité de la voix), irrégularités menstruelles, diminution de la libido.
- Risque de développement d'adénome hépatique et de thrombose veineuse.
- Interactions médicamenteuses, notamment avec les statines.

Utilisation :

- La dose minimale efficace doit être recherchée pour limiter les effets indésirables. L'ajustement de la posologie se fait en fonction de la réponse clinique et non des dosages biologiques.
- Il est recommandé de débiter à 200 mg/jour pendant 15 jours, puis de diminuer progressivement la dose jusqu'à la dose minimale efficace, idéalement 200 mg 1 à 2 fois par semaine, voire 1 jour sur 2.
- Les recommandations récentes préconisent de ne pas dépasser 200 mg par jour sur une longue période.
- Le Danazol peut être utilisé pour des périodes prophylactiques limitées (voyages, périodes à risque accru de crises).

Surveillance :

Avant d'introduire le Danazol en prophylaxie à long terme, puis tous les 6 mois, il est recommandé de réaliser un bilan sanguin comprenant :

- Glycémie à jeun
- Numération formule sanguine (NFS)
- Bilan hépatique complet
- Bilan lipidique

Une échographie hépatique annuelle est recommandée et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés à chaque consultation.

Contre-indications :

- Femme enceinte (doit être interrompu dès la confirmation de la grossesse car il n'est pas contraceptif).
- Risque carcinologique (cancer du sein, ovaire, prostate).
- Risque cardiovasculaire majeur et antécédents de thrombose.
- Utilisation déconseillée en pédiatrie (enfant et adolescent)(03).

11.1.2 Les anti fibrinolytiques :

L'acide tranexamique (Exacyl® ou Spotof®) est un médicament antifibrinolytique qui inhibe la production de plasmine. Il est utilisé dans le traitement de l'angio-œdème héréditaire (AOH), bien qu'il soit généralement considéré comme moins efficace que le Danazol dans les cas de déficit en C1-INH. Il semble toutefois plus efficace dans les AOH à C1-INH normal, notamment ceux associés aux variants pathogènes F12 et PLG.

Posologie :

- La posologie habituelle est de 25 mg/kg/jour à 75 mg/kg/jour, en 2 ou 3 prises, chez l'enfant et l'adulte.
- La dose moyenne quotidienne chez l'adulte est de 2 à 3 grammes.

Avantages :

- Faible coût.
- Bonne tolérance générale.

Inconvénients et contre-indications :

- Antécédents de thrombose.
- Situations thrombogènes (par exemple, les 6 premières semaines du post-partum).
- Antécédents de convulsions.

Surveillance :

- Surveillance annuelle des fonctions hépatique et rénale.
- Examens ophtalmologiques réguliers.

Formes disponibles :

- Voie orale (ampoules buvables de 1 g/10 ml ou comprimés de 500 mg).
- Forme injectable IV (ampoules de 0,5 g/5 ml) (03).

11.1.3 L'icatibant :

L'icatibant (FIRAZYR® et génériques) est un antagoniste sélectif des récepteurs B2 de la bradykinine, utilisé dans le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. Il bloque l'action de la bradykinine, réduisant ainsi les symptômes de la crise.

- **Mode d'action :** Antagoniste compétitif sélectif du récepteur B2 de la bradykinine.
- **Indications :** Traitement des crises d'AOH chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans.
- **Contre-indications :** Grossesse et allaitement (par manque de données), coronaropathie aiguë, accident vasculaire cérébral ischémique récent (ou dans les semaines suivant cet AVC), administration concomitante avec une thrombolyse (préférer un concentré de C1-INH dans ce cas).
- **Posologie :**
 - Adulte : 30 mg, dose fixe.
 - Enfant et adolescent (2-17 ans) : Dose ajustée au poids.
 - Enfant de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg : Pas de recommandation, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies.
- **Administration :** Injection sous-cutanée. Le patient peut s'auto-administrer le traitement. Chez l'enfant, des dispositifs d'ajustement de la dose sont disponibles.
- **Efficacité :** L'icatibant est plus efficace lorsqu'il est injecté précocement, dès les premiers signes de la crise.
- **Effets indésirables :** Réactions locales au point d'injection (douleur, rougeur) transitoires. Une administration sous-cutanée lente (au moins 5 minutes) peut limiter ces sensations de brûlure.
- **Pharmacocinétique :** La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures.
- **Renouvellement de l'injection :** Une seule injection est généralement suffisante. Si nécessaire, elle peut être renouvelée 6 heures après, sans dépasser 90 mg en 24 heures et 8 doses de 30 mg par mois.

C'est un traitement efficace pour les crises d'AOH, particulièrement lorsqu'il est administré rapidement. Il est important de respecter les contre-indications et de tenir compte du poids de l'enfant pour ajuster la posologie(03).

11.1.4 Les concentrés de C1-INH :

Le concentré de C1-INH (Bérinert®) : est un médicament dérivé du sang humain, pasteurisé et nano filtré. Il est autorisé pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte et l'enfant de tout âge, ainsi que pour la prophylaxie à court terme avant des interventions dentaires, chirurgicales ou médicales.

Caractéristiques principales :

- **Demi-vie :** Environ 36 heures.
- **Utilisation :** Peut être utilisé en toute sécurité chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant.

Posologie :

- **Crise :** 20 UI/kg par voie intraveineuse. Une étude a montré que cette posologie permet de diminuer la durée de la crise, avec un début d'amélioration attendu dans les 30 minutes suivant l'administration. Tout flacon entamé (500 UI ou 1500 UI) doit être administré en totalité.
- **Prophylaxie à court terme :** 20 UI/kg dans les 6 heures précédant le geste, afin de diminuer le risque de survenue d'une crise.

Prophylaxie à long terme :

Bien que le Bérinert® n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché pour la prophylaxie à long terme, il est utilisé dans cette indication de manière sûre et efficace, sur avis d'experts du Centre de Référence des Angio-œdèmes Héréditaires (CREAK).

Le concentré de C1-inhibiteur (Cinryze®) : est un médicament dérivé du sang humain, nano filtré, utilisé dans le traitement de l'angio-œdème héréditaire (AOH). Il est autorisé chez l'enfant à partir de 2 ans et chez l'adulte pour le traitement des crises et la prophylaxie à court terme avant une intervention. Il est également autorisé chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte pour la prévention à long cours des crises.

Caractéristiques principales :

- **Demi-vie :** Environ 56 heures.
- **Efficacité :** Démontrée chez les patients de plus de 6 ans en cas de crise (diminution de la durée de la crise) et en prophylaxie à long terme (diminution de 50 % du nombre d'attaques).

Posologie :

- **Crise :** La posologie recommandée par l'AMM est de 1000 UI IV sur 10 minutes, avec un début d'amélioration attendu à 45 minutes. Cependant, cette posologie nécessitant une deuxième administration 1 heure plus tard dans un tiers des cas en raison d'une inefficacité suggère une probable meilleure efficacité d'une posologie supérieure. C'est pourquoi la posologie recommandée selon les avis d'experts du CREAK est de 20 UI/kg(03).

11.1.5 Inhibiteurs de la kallicréine :

Lanadelumab : Takhzyro® : est un anticorps monoclonal entièrement humanisé de type IgG1. Il inhibe l'activité protéolytique de la kallicréine plasmatique active, une enzyme impliquée dans la production de bradykinine, le médiateur des symptômes de l'angio-œdème héréditaire (AOH).

- **Indications** : Le Lanadelumab est approuvé depuis 2018 pour le traitement prophylactique des AOH de type I, II et à C1-INH normal. Il est indiqué dans la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 2 ans et plus.
- **Administration** :
 - Le Lanadelumab est administré par voie sous-cutanée.
 - La dose d'initiation recommandée chez les patients de plus de 12 ans ou pesant plus de 40 kg est de 300 mg toutes les deux semaines.
 - Après 3 à 6 mois et en l'absence de crises, l'espacement des injections peut être envisagé, avec une injection toutes les 3 à 4 semaines.
 - Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans et pesant jusqu'à 20 kg, la dose d'initiation est de 150 mg toutes les 4 semaines. La fréquence des injections peut être réduite à toutes les 3 semaines en cas d'efficacité insuffisante.
 - Chez les enfants pesants entre 20 et 40 kg, la dose initiale est de 150 mg toutes les 2 semaines. Après 3 à 6 mois et en l'absence de crises, l'espacement des injections peut être envisagé, avec une injection toutes les 3 à 4 semaines.
- **Contre-indications et précautions** : L'administration chez la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour, par manque de données.
- **Effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés sont des céphalées et des réactions au site d'injection (douleur, érythème et ecchymose) ainsi que des réactions d'hypersensibilité (prurit d'intensité légère à modérée,

Le Bérotalstat (Orladeyo®) : est un inhibiteur de la kallicréine administré par voie orale, approuvé depuis avril 2021. Il est utilisé pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

- **Indication** : Prévention de routine des crises récurrentes d'AOH chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.
- **Posologie** : La dose recommandée est de 150 mg, une fois par jour, sous forme de gélules, à prendre pendant ou à la fin d'un repas.
- **Administration** : Voie orale.
- **Contre-indications** : Insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique modérée à sévère.
- **Effets indésirables** : Les effets indésirables rapportés sont principalement des troubles digestifs, souvent transitoires, inconfort et fourmillements de la langue).
- **Utilisation chez l'enfant et la femme enceinte** : L'administration chez l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte n'est pas recommandée à ce jour, par manque de données (03).

11.2 Les indications des différents traitements:

11.2.1 Traitement de la crise sévère :

Les crises sévères d'AOH sont de deux types :

- **Crises engageant le pronostic vital** : Atteinte de la face, de la langue et des voies aériennes supérieures.
- **Crises induisant une gêne fonctionnelle majeure** : Crises abdominales, atteinte périphérique entraînant une incapacité fonctionnelle, une douleur ou un absentéisme scolaire ou professionnel.

Points importants :

- Le patient ne doit jamais rester seul, surtout en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures.
- L'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) n'est pas un traitement de la crise sévère. Son efficacité est très faible et son utilisation peut retarder l'administration de traitements plus efficaces, mettant ainsi le patient en danger.

Traitement de première intention :

Icatibant (Firazyr®) : Une injection sous-cutanée de 30 mg chez l'adulte (sauf femme enceinte ou allaitante). La posologie est adaptée chez l'enfant avec un kit d'administration (voir tableau 5). L'auto administration ou l'administration par un membre de l'entourage est possible.

Surveillance de l'efficacité :

L'efficacité du traitement doit être évaluée dans l'heure suivant l'administration, en observant l'arrêt de la progression de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales. En cas d'atteinte laryngée, l'efficacité doit être jugée dans les 20 à 30 minutes suivant le traitement.

Diagnostic différentiel :

En cas de persistance de la crise abdominale malgré le traitement de première intention, il faut envisager un diagnostic différentiel (par exemple, appendicite, diverticulite, pancréatite, colique hépatique, etc.) ou une crise abdominale sévère.

Deuxième injection d'icaticbant :

Une deuxième injection est possible en cas d'efficacité initiale suivie d'une ré aggravation (effet rebond), en respectant un délai de 6 heures. Le nombre d'injections est limité à 3 injections/24h et 8 injections par mois maximum. Le patient doit être gardé en observation au moins 24 heures.

Traitement chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 2 ans :

Chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 2 ans, un concentré de C1-INH à 20 UI/Kg en IVL est recommandé(03).

Traitement en cas d'indisponibilité de l'icatibant :

En cas d'indisponibilité de l'icatibant, un concentré de C1-INH à 20 UI/Kg en IVL est recommandé.

Traitement en cas d'inefficacité de l'icatibant :

En cas d'inefficacité de l'icatibant, il est recommandé d'injecter un concentré de C1-inhibiteur plutôt que de renouveler l'administration d'icatibant. Aucun délai n'est requis entre l'administration d'icatibant et de C1-INH. En cas d'atteinte laryngée, le traitement de deuxième ligne doit être envisagé dès 30 minutes.

Concentré de C1-inhibiteur (Bérinert®, Cinryze®) :

- La posologie est de 20 UI/Kg en IVL.
- L'administration en IV lente dure 10 à 15 minutes pour la dose totale, sans attendre entre deux flacons.
- Tout flacon entamé doit être administré en totalité (par exemple, pour un patient de 60 kg, la posologie est de 1200 UI, mais on administrera entièrement les 3 flacons de 500 UI, soit une posologie finale de 1500 UI).

Lorsqu'un patient présente une atteinte des voies aériennes supérieures (VAS) dans le cadre d'une crise d'angio-œdème héréditaire (AOH), une prise en charge spécifique est nécessaire :

- **Pas d'examen invasif ORL** : Il ne faut pas réaliser d'examen endoscopique ou invasif ORL, car cela risque d'aggraver la crise.
- **Position du patient** : Ne pas mettre le patient en décubitus dorsal complet.
- **Signes de détresse respiratoire** : En cas de signes de détresse respiratoire, le contrôle des voies aériennes doit être assuré par un médecin senior (idéalement un anesthésiste et un chirurgien).
- **Intubation** : L'intubation est encore envisageable en phase précoce, avec une préparation concomitante du matériel de cricothyroïdotomie.
- **Absence de désaturation** : L'absence de désaturation peut être faussement rassurante, il ne faut pas se fier uniquement à ce signe.
- **Perte de connaissance, arrêt cardio-respiratoire** : En cas de détresse respiratoire de phase 3 (perte de connaissance, arrêt cardio-respiratoire), une cricothyroïdotomie ou une trachéotomie doivent être envisagées d'emblée et réalisées par un médecin senior de réanimation ou un chirurgien ORL.
- **Intubation inutile** : La tentative d'intubation orotrachéale ou nasotrachéale est inutile dans ce contexte, compte tenu de l'œdème majeur de la filière laryngée.

L'efficacité du traitement doit être évaluée dans l'heure suivant son administration. On surveillera l'arrêt de la progression de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales. En cas d'atteinte laryngée, l'efficacité devra être jugée dans les 20 à 30 minutes suivant le traitement de la crise (voire l'annexe ...) (03).

11.2.2 Traitement de la crise non sévère :

Une crise non sévère d'AOH ne nécessite pas systématiquement un traitement, mais une surveillance étroite est indispensable car elle peut évoluer vers une crise sévère.

L'utilisation de l'acide Tranexamique (Exacyl®, Spotof®) dans cette indication est sujette à débat, son efficacité n'ayant pas été formellement validée. Cependant, en l'absence d'antécédents ou de facteurs de risque de thrombose, il peut être envisagé comme alternative à l'abstention thérapeutique en cas de crise non sévère uniquement, et chez les patients qui rapportent une efficacité de ce traitement.

Posologie :

- **Adulte (y compris la femme enceinte) :** 1 à 2 g toutes les 6 heures pendant 24 à 48 heures.
- **Enfant :** 10 mg/kg 4 à 6 fois par jour.

Ce traitement ne doit en aucun cas retarder l'utilisation d'icatibant (Firazyr®) et/ou de concentré de C1-INH si la crise s'aggrave ou est considérée comme invalidante par le patient.

Alors, l'acide Tranexamique peut être envisagé pour les crises non sévères d'AOH, mais son efficacité est incertaine et il ne doit pas retarder l'administration de traitements plus efficaces en cas d'aggravation de la crise (03).

11.2.3 Traitement de fond :

L'objectif du traitement de fond de l'angio-œdème héréditaire (AOH) est de prévenir la survenue des crises et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Un traitement de fond doit être proposé à tout patient présentant :

- Au moins une crise par mois.
- Ou 5 crises sévères par an.
- Ou des crises ayant un retentissement important sur sa qualité de vie.

Les nouveaux traitements par antikalllicréine peuvent aujourd'hui être proposés d'emblée aux patients les plus sévères.

Les différents traitements de fond peuvent avoir une efficacité retardée : ils doivent être évalués à 3 mois puis 6 mois après l'instauration (cf. consultations de suivi), avec :

- Le Danazol n'a aucune indication dans les angio-œdèmes héréditaires à C1-INH normal.
- Les macroprogestatifs ne sont plus proposés comme traitement de fond dans l'AOH du fait du risque de méningiome (alerte ANSM).

Utilisation hors AMM

L'acide Tranexamique est utilisé hors AMM dans l'AOH. Il a souvent une efficacité limitée dans les AOH avec déficit en C1-INH mais a un intérêt dans les AOH à C1-INH normal. Il peut être utilisé en pédiatrie avant 12 ans compte tenu de l'absence d'AMM pour les autres traitements de fond et en attendant l'arrivée de nouveaux traitements plus efficaces. Pour la même raison, il peut être proposé aux femmes enceintes AOH avec déficit en C1-INH (03).

Personnalisation du traitement

Les traitements de fond de première intention seront personnalisés et adaptés au profil du patient, en fonction de :

- L'âge.
- Le sexe.
- Les comorbidités.
- La sévérité de la maladie.
- L'importance de l'altération de la qualité de vie du patient

Donc selon le profil du patient il y aura un traitement du fond possible.

Traitement de fond de l'AOH chez l'homme :

Chez l'homme atteint d'angio-œdème héréditaire (AOH), plusieurs options de traitement de fond sont disponibles, chacune ayant ses spécificités :

1. Danazol

- **Indications** : Le Danazol ne doit être envisagé que chez l'homme atteint d'AOH par déficit en C1-INH, en l'absence de comorbidité cardiovasculaire et métabolique. Il est essentiel d'informer le patient sur les risques à long terme et la possibilité d'alternatives.
- **Posologie** : La recherche de la dose minimale efficace est essentielle pour limiter la survenue des effets indésirables. L'ajustement de la posologie se fera uniquement sur la réponse clinique et non sur les dosages biologiques, compte tenu d'une réponse variable sujet-dépendante. Il est recommandé de débiter à 200 mg/jour les 15 premiers jours, puis de diminuer la posologie à la recherche de la dose minimale efficace, idéalement à 200 mg 1 à 2 fois/semaine.
- **Surveillance** : Une réévaluation annuelle de la tolérance de ce traitement est indispensable. Une prise de poids ou la survenue de complications métaboliques, cardiovasculaires ou hépatiques nécessitent son arrêt.

2. Antikalllicréines

Options disponibles : Le Bérotalstat (Orladeyo®) par voie orale ou le Lanadelumab (Takhzyro®) par voie sous-cutanée sont des options à considérer.

3. Concentré de C1-inhibiteur

Administration : Le concentré de C1-inhibiteur (Bérinert®, Cinryze®) peut être administré à une fréquence minimale bihebdomadaire par voie intraveineuse.

4. Acide tranexamique

Indications : L'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) peut être envisagé dans les cas d'AOH à C1-INH normal, avec mutation identifiée, et en l'absence de facteur de risque de thrombose(03).

Traitement de fond de l'AOH chez la femme :

Le traitement de fond de l'AOH chez la femme doit être adapté à l'âge et à la situation de la patiente.

Chez la femme en âge de procréer

Plusieurs options sont possibles :

- **Antikalllicréines** : Le BérotaIstat (Orladeyo®) par voie orale ou le Lanadelumab (Takhzyro®) par voie sous-cutanée sont des traitements de fond efficaces.
- **Acide tranexamique** : Il peut être envisagé dans les cas d'AOH à C1-INH normal, en l'absence de facteur de risque de thrombose.
- **Concentré de C1-inhibiteur** : Il peut être administré à une fréquence minimale bi-hebdomadaire par voie intraveineuse.

Chez la femme enceinte

Les options sont plus limitées en raison des risques potentiels pour le fœtus :

- **Acide tranexamique** : Il peut être utilisé à une dose maximale de 3 g par jour per os pour les formes modérées ou l'AOH à C1-INH normal. Son utilisation doit être limitée dans le temps et évitée dans les 6 premières semaines du post-partum en raison du risque de thrombose.
- **Concentré de C1-INH IV** : Il peut être administré à une fréquence minimale bi-hebdomadaire par voie intraveineuse.

Chez la femme ménopausée

Les mêmes options que chez la femme en âge de procréer sont possibles :

- **Antikalllicréines** : BérotaIstat par voie orale ou Lanadelumab par voie sous-cutanée.
- **Acide tranexamique** : Il peut être envisagé dans les cas d'AOH à C1-INH normal, en l'absence de facteur de risque de thrombose.
- **Concentré de C1-INH IV** : Il peut être administré à une fréquence minimale bi-hebdomadaire par voie intraveineuse.

Le traitement de fond de l'AOH chez l'enfant

il doit être adapté à l'âge et au poids de l'enfant.

Antikalllicréines :

- BérotaIstat : Ce traitement par voie orale est indiqué à partir de 12 ans et pour un poids supérieur à 40 kg.
- Lanadelumab : Ce traitement par voie sous-cutanée peut être utilisé à partir de 2 ans.

Concentré de C1-INH IV :

La posologie recommandée est de 20 UI/kg, administré deux fois par semaine (03).

11.3 la prophylaxie à court terme :

Une prophylaxie à court terme est recommandée avant certains gestes médicaux, afin de prévenir le déclenchement de crises d'angio-œdème héréditaire (AOH). Avant un :

- Geste dentaire comprenant des soins traumatisants (extraction dentaire, dévitalisation, etc.).
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale.
- Geste endoscopique.

La prophylaxie à court terme consiste en la perfusion d'un concentré de C1-INH (Bérinert[®], Cinryze[®]) à la dose de 20 UI/kg. L'injection doit être réalisée dans les 6 heures précédant le geste (idéalement dans l'heure qui précède).

Il est important de noter que, même si l'AMM du Cinryze[®] est de 1000 UI, le PND (Protocole National de Diagnostic et de Soins) recommande également la dose de 20 UI/kg pour cette molécule.

L'icatibant (Firazyr[®]) ne peut pas être utilisé en prophylaxie.

Il est impératif d'avoir à disposition, dans la salle de réveil, un traitement en cas de crise : icatibant (30 mg) ou concentré de C1-INH (Bérinert[®], Cinryze[®], 20 UI/kg). L'anesthésiste prenant en charge le patient doit être informé des procédures spécifiques à la prise en charge des patients atteints d'AOH.

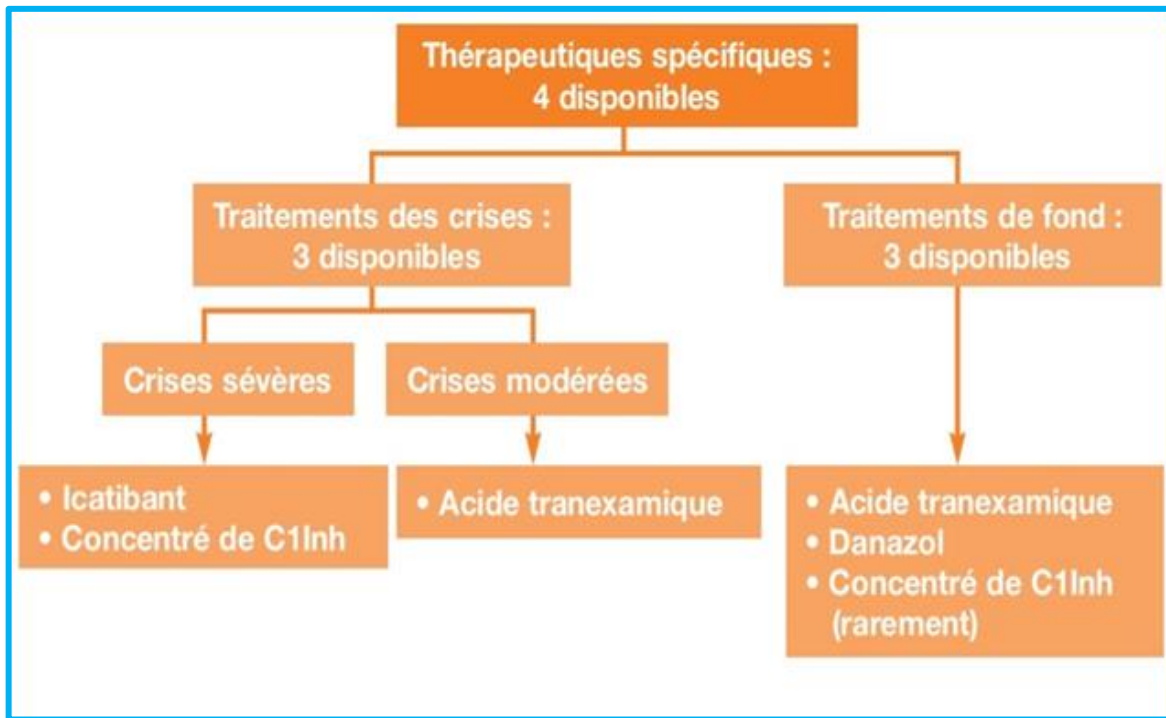
Patients sous Danazol

Pour les patients sous Danazol, il est possible d'augmenter les doses à la posologie de 2,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 600 mg/jour) durant les cinq jours précédant et les deux jours suivants les soins ou gestes peu traumatisants. Cela ne dispense pas d'avoir à disposition immédiate un traitement spécifique (concentré de C1-inhibiteur ou icatibant).

Soins dentaires non traumatisants

En cas de soins dentaires non traumatisants (détartrage), si le patient dispose d'un traitement spécifique de la crise à disposition dans les 24 heures suivant le geste, la prophylaxie n'est pas obligatoire et doit être discutée au cas par cas avec le médecin référent (03).

Figure n°13 : Le traitement de l'AOH, les modalités disponibles.



11.4 L'intérêt de l'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique (ETP) est essentielle pour les patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH), une maladie chronique potentiellement grave. L'ETP vise à aider les patients à acquérir les compétences nécessaires pour gérer leur maladie et faire face aux crises.

Points clés de l'ETP pour l'AOH :

- **Connaissance de la maladie** : Les patients doivent comprendre l'AOH, ses symptômes, les facteurs déclenchants et les situations à risque.
- **Reconnaissance des crises** : Il est crucial de savoir identifier les signes de crises sévères pour agir rapidement.
- **Gestion des crises** : Les patients doivent apprendre à utiliser les traitements spécifiques, y compris l'auto administration ou l'administration à domicile, et à ne jamais rester seuls après une auto administration.
- **Prophylaxie** : Connaître et utiliser les mesures de prophylaxie pour prévenir les crises.
- **Adaptation au quotidien** : Apprendre à gérer les problèmes et les questions liés à la maladie dans la vie quotidienne.

Modalités de l'ETP :

- **Consultation initiale** : Une consultation spécialisée avec le médecin référent du CREAK est essentielle pour fournir des informations claires et adaptées au patient et à son entourage.
- **Suivi régulier** : Au minimum une consultation annuelle est recommandée pour maintenir les connaissances à jour.
- **Apprentissage de l'auto administration** : Des séances d'apprentissage sont proposées pour l'auto administration ou l'administration à domicile des traitements, avec la participation de la personne susceptible de pratiquer l'injection.

L'ETP permet aux patients atteints d'AOH de devenir autonomes et de gérer leur maladie en toute sécurité. Elle améliore leur qualité de vie et réduit l'impact des crises.

Le programme Educréak est un programme d'éducation thérapeutique (ETP) conçu pour les patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH) et leurs proches. Il a été élaboré par des professionnels de différents sites du CREAK, formés en ETP, et a été approuvé par plusieurs Agences Régionales de Santé (ARS).

Les objectifs du programme :

- Limiter l'impact de la maladie sur le patient et son entourage, tant sur le plan physique que psychosocial.
- Améliorer la qualité de vie des patients.
- Favoriser l'autonomie et la gestion de la maladie.

Le programme Educréak aborde différents thèmes, tels que :

- La connaissance de la maladie et de ses symptômes.
- La reconnaissance des crises et leur gestion.
- Les traitements disponibles et leur utilisation.
- Les facteurs déclenchants et les mesures de prévention.
- L'adaptation de la vie quotidienne à la maladie (03).

Modalités du programme :

- Le programme est proposé à tous les patients atteints d'AOH et à leurs proches, sur la base du volontariat.
- Le diagnostic doit être confirmé par un médecin référent.
- Un consentement doit être signé par le patient souhaitant participer au programme.
- Le programme est déployé sur l'ensemble du territoire national grâce à une "mallette collective" multi-sites.
- Il est également proposé en distanciel sur différents sites du CREAK, avec des outils numériques adaptés. (03)

11.5 Lesuivi :

Après l'évaluation initiale et l'engagement du patient dans le programme d'éducation thérapeutique, le suivi régulier vise à :

- Évaluer régulièrement l'évolution de la maladie.
- Ajuster les traitements en fonction des besoins du patient.
- S'assurer que le patient comprend sa maladie et sait comment réagir dans différentes situations.

a. Professionnels impliqués :

Le médecin référent du CREAK est le principal responsable du suivi du patient. Il travaille en étroite collaboration avec le médecin généraliste et les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge, tels que les infirmières, les pharmaciens et les psychologues.

b. Rythme et contenu des consultations :

Rythme des consultations :

- **Consultation annuelle** : Chaque patient doit consulter au moins une fois par an un médecin expert du CREAK, même en l'absence de symptômes. Cette consultation est particulièrement importante pour les adolescents qui n'ont peut-être pas été traités de manière adéquate pendant leur enfance.
- **Suivi rapproché** : Un suivi plus fréquent peut être nécessaire en fonction de l'évolution de la maladie et des besoins du patient.
- **Prophylaxie à long terme** : Un suivi semestriel est recommandé pour les patients sous prophylaxie à long terme.
- **Suivi pédiatrique** : Un suivi annuel, voire plus fréquent pour les enfants très symptomatiques, est recommandé avec un référent d'un centre expert.
- **Grossesse** : Une consultation avec un médecin référent du CREAK est recommandée dès le début de la grossesse pour organiser le suivi en collaboration avec le gynécologue-obstétricien et l'anesthésiste. (03)

Contenu des consultations :

Première consultation : La première consultation est une consultation spécialisée d'annonce diagnostique, d'information et d'éducation du patient et de son entourage. Elle est réalisée par un médecin d'un centre de référence ou de compétence du CREAK. Les objectifs prioritaires sont :

- Confirmer le diagnostic.
- Expliquer la maladie, ses symptômes et les traitements disponibles.
- Apprendre au patient à reconnaître les crises sévères et à les traiter.
- Identifier les facteurs déclenchants.
- Reconnaître les situations à risque nécessitant une prophylaxie court terme.
- Apprendre l'auto administration des traitements injectables.
- Mener l'enquête familiale la plus exhaustive possible.
- Transmission familiale : Le mode de transmission de la maladie au sein de la famille est expliqué. Un arbre généalogique est établi et les modalités d'information des autres membres de la famille sont discutées (par le patient lui-même ou par le médecin). Une consultation de conseil génétique peut être proposée si elle est disponible.
- Carte de soins et d'urgence : Une carte de soins et d'urgence dûment remplie est remise au patient. Elle contient les coordonnées des médecins référents et le numéro de l'astreinte nationale du CREAK.
- Protocole de soins : Le médecin rédige ou informe le patient sur le protocole de soins pour la demande d'ALD (Affections de Longue Durée).
- Carnet de suivi : Un carnet de suivi des crises et des traitements est remis au patient.
- Programme d'éducation thérapeutique : Le patient est invité à participer à un programme d'éducation thérapeutique pour mieux comprendre et gérer sa maladie.
- Contraception et traitement hormonal : La question de la contraception ou du traitement hormonal substitutif pour les femmes est abordée, en tenant compte de l'impact des œstrogènes sur la maladie. L'arrêt des œstrogènes et le recours aux microprogestatifs peuvent être envisagés.
- Protocole d'accueil individualisé : Un protocole d'accueil individualisé est établi pour les enfants scolarisés, afin de faciliter leur prise en charge à l'école en cas de crise(03).

Consultation de suivi : Les consultations de suivi sont essentielles pour plusieurs raisons :

- **Évaluation de la gravité :** Déterminer avec précision l'impact de la maladie sur le patient.
- **Évaluation de l'efficacité des traitements :** Mesurer si les traitements sont efficaces et adaptés.
- **Ajustement de la stratégie thérapeutique :** Modifier ou adapter les traitements en fonction de l'évolution de la maladie et de la qualité de vie du patient.

Pour atteindre ces objectifs, le médecin doit recueillir plusieurs informations :

- **Données de l'examen clinique :** Examen physique du patient pour évaluer son état général.
- **Activité de la maladie :**
 - Utilisation de l'agenda des crises du patient pour suivre la fréquence et l'intensité des crises.
 - Recours à un questionnaire type Angioedema Activity Score (AAS-28) (Annexe 8) pour évaluer l'activité de la maladie.
 - Nombre de crises sévères, traitées ou non, depuis la dernière consultation.
 - Recours aux services d'urgence, de réanimation ou hospitalisation.
- **Qualité de vie :** Évaluation de la qualité de vie du patient à l'aide des questionnaires.
- **Traitement de fond :** Évaluation de l'efficacité du traitement de fond avec le score AECT (Angioedema Control Test) sur les 4 dernières semaines ou les 3 derniers mois (Annexe 9 bis).
- **Impact sur la vie quotidienne :**
 - Nombre de jours d'absentéisme scolaire ou d'arrêt de travail liés à l'angio-œdème.
 - Retentissement psychologique de la maladie. Si nécessaire, une prise en charge spécialisée peut être proposée(03).

- **Effets secondaires des traitements** : Surveillance des effets secondaires des traitements et des données de surveillance paraclinique des traitements de fond.
- **Prophylaxie court terme** : En cas d'indication de prophylaxie court terme, le médecin référent du patient doit être contacté pour préciser la nature et les modalités d'utilisation du traitement prophylactique.

lors des consultations de suivi, plusieurs points importants doivent être abordés :

- **Traitement des crises sévères** : Le médecin doit s'assurer que chaque patient dispose d'au moins deux traitements pour les crises sévères et qu'il est formé, ainsi que son entourage, à leur auto administration.
- **Connaissance de la maladie** : Les consultations de suivi sont l'occasion de vérifier que le patient et son entourage ont une compréhension suffisante de la maladie, notamment en ce qui concerne les situations d'urgence. Si nécessaire, des informations complémentaires claires et appropriées doivent être fournies.
- **Éducation thérapeutique** : La participation à un programme d'éducation thérapeutique doit être proposée au patient et à son entourage(03).

c. Suivi spécifique :

- **Enfants** : Chez les enfants, une attention particulière doit être portée à la croissance et au développement, avec la mesure du poids, de la taille et de l'IMC à chaque consultation. Une consultation en génétique clinique est recommandée pour la prescription et/ou le rendu des tests pré-symptomatiques chez les mineurs.
- **Femmes** : Compte tenu de l'œstrogéno-sensibilité de la maladie, une prise en charge conjointe avec les gynécologues médicaux ou gynéco-obstétriciens est recommandée tout au long de la vie et du suivi de la patiente, à partir de la puberté (03).

12. les recommandations algériennes relative au diagnostic et la prise en charge de l'AOH :

La société algérienne d'immunologie a élaboré des recommandations nationales sur la prise en charge de l'AOH le 21 Mai 2024 à Alger.

afin de standardiser les soins, promouvoir l'utilisation des thérapies disponibles les plus efficaces.

Elles constituent un outil précieux pour les professionnels de santé, leur permettant d'offrir une prise en charge optimale aux patients atteints de cette maladie complexe et méconnue. Il existe un besoin crucial dans la formation médicale continue pour cette maladie, cette formation améliore les connaissances des praticiens et augmente les chances de diagnostic précoce et raccourcit la durée de l'errance diagnostic.

Recommandations 1 : Diagnostic biologique de l'AOH

- Nous recommandons de réaliser les dosages antigéniques des composants C4 et C1 inhibiteur pour tous les patients présentant les caractéristiques cliniques faisant évoquer un AOH
- Nous recommandons de refaire les dosages pour une deuxième fois devant un bilan positif pour la confirmation du diagnostic
- Nous recommandons de faire le dosage du C1 inhibiteur fonctionnel seulement pour les patients avec une forte suspicion clinique ayant un taux de C4 bas avec un taux de C1 inhibiteur antigénique normal.
- En cas de disponibilité du C1 inhibiteur fonctionnel, nous recommandons de faire le dosage du C1 Inhibiteur fonctionnel seul, et s'il revient sans anomalie on exclut les AOH de type 1 et 2 et les AO par déficit acquis en C1 Inhibiteur de type 1 et 2. 5. Nous recommandons l'exploration biologiques de tous les membres de la famille et des collatéraux.
- Nous recommandons le dosage du C1q pour les patients ayant un bilan biologique en faveur de l'AOH avec une enquête familiale négative (différencier la forme acquise de la forme sporadique)
- Nous recommandons les tests génétiques (en dehors du gène SERPING1) chez les sujets avec forte suspicion clinique et un bilan biologique normal à la recherche d'un AOH avec C1 inhibiteur normal (facteur FXII, ANGPT1, PLG, KNG1, MYOF ou HS3ST6)
- Nous recommandons chez les enfants ou nouveaux nés de faire le bilan biologique dès l'âge de 3 mois devant des antécédents familiaux et un tableau clinique évocateur, un deuxième dosage est nécessaire pour confirmer le diagnostic dès l'âge d'un an.

Recommandations 2 : Traitement de la crise

- Nous recommandons que toutes les crises graves (affectant les voies aériennes ou le tube digestif) et/ou fréquentes doivent bénéficier d'un traitement d'urgence le plus tôt possible.
- Nous recommandons que les crises graves et/ou fréquentes soient traitées par l'administration du C1 Inhibiteur humain dérivé du plasma (pdC1inh) en première ligne. Le PFC est indiqué en deuxième ligne
- Nous recommandons que l'intubation ou une trachéotomie sur les voies aériennes supérieures soit discutée en cas d'œdème progressif des voies aériennes supérieures ne répondant pas aux traitements substitutifs du C1 inhibiteur après une deuxième injection du pdC1inh. L'intubation doit être envisagée après avoir préparé le matériel nécessaire pour une éventuelle trachéotomie du fait du risque d'aggravation de l'œdème lors de l'intubation.
- Nous recommandons, chez les patients aux antécédents de crises sévères, de débiter le traitement de la crise par le pdC1inh en première intention dès l'apparition des prodromes. Le PFC est indiqué en deuxième intention. L'acide Tranexamique peut être utilisé en troisième ligne(10).

Recommandations 3 : Traitement prophylactique de courte durée (PCD)

- Nous recommandons une prophylaxie de courte durée avant une intervention médicale, (endoscopie digestive ou bronchoscopie), chirurgicale ou dentaire.
- Nous recommandons une prophylaxie de courte durée avant une exposition à toute autre situations de risque pouvant induire une crise d'angioœdème.
 - Nous recommandons l'utilisation du pdC1inh en prophylaxie de courte durée en première intention.
- Nous recommandons l'utilisation des androgènes atténués comme alternative au pdC1inh. Le PFC peut être utilisé pour une prophylaxie de courte durée de deuxième ligne

Recommandations 4 : Traitement prophylactique de longue durée (PLD)

- Nous recommandons l'utilisation du Lanadelumab comme traitement prophylactique de longue durée de première intention chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant des formes sévères (laryngées et/ou digestives) ou fréquentes avec une altération de la qualité de vie.
- Nous recommandons l'utilisation du Cinryze comme traitement prophylactique de longue durée de deuxième intention
- Nous recommandons l'utilisation d'androgènes atténués comme traitement prophylactique de longue durée de troisième intention
- Nous recommandons une surveillance systématique de l'activité et le contrôle de la maladie pour tous les patients suivant une prophylaxie de longue durée afin d'optimiser les doses de traitement et de leur efficacité

Recommandations 5 : L'enfant

- Nous recommandons l'utilisation du pdC1inh en première ligne ou du PFC en deuxième ligne pour traiter les crises chez les enfants de moins de 12 ans
- Nous recommandons un traitement prophylactique de courte durée dans le cas des interventions médicales, chirurgicales et dentaires
 - Nous recommandons le pdC1-Inh comme traitement PCD de première ligne devant toute situation à risque d'induire une crise d'angioœdème ou des brèves cures d'androgènes atténués en deuxième ligne,
 - Nous recommandons le Cinryze comme traitement PLD* de première ligne chez les enfants âgés de 6 à 12 ans
- Nous recommandons le traitement prophylactique de longue durée avec le Lanadelumab chez les patients présentant des formes sévères (laryngées et/ou digestives) ou fréquentes avec une altération de la qualité de vie chez les patients âgés de plus de 12 ans
- Nous recommandons l'acide tranexamique pour la PLD en deuxième ligne *du fait de son meilleur profil de sécurité. Sa posologie et l'intervalle d'administration entre les doses doit être ajusté en fonction de la réponse individuelle(10).

Recommandations 6 : Prise en charge de l'AOH de type i/ii durant la grossesse/l'allaitement

- Nous recommandons le Cinryze comme traitement de la crise de première ligne pendant la grossesse et l'allaitement
 - Nous recommandons le Cinryze en PCD, en PLD durant la grossesse dans certains cas
 - Nous recommandons l'acide tranexamique en deuxième ligne si le Cinryze n'est pas disponible
 - Nous recommandons le Cinryze pendant l'allaitement pour le traitement d'une crise, comme traitement PCD et traitement PLD
 - Nous recommandons le PFC comme traitement de deuxième ligne durant l'allaitement

Recommandations 7 : Mesures générales et éducatives

- Nous recommandons que des soins complets et intégrés spécifiques à l'AOH soient accessibles à tous les patients
 - Nous recommandons la création d'un réseau national avec des centres de références et de compétences dans chaque région du pays pour une meilleure prise en charge de l'AOH
 - Nous recommandons aux praticiens qui prennent en charge les malades atteints d'AOH de coordonner avec les centres de référence les plus proches. Liste des centres actuellement disponibles et sera actualisée : Services de médecine interne : EPH de Rouiba, CHU Douira, EHS Zmirli, EPH Birtraria, CHU Tizi-Ouzou, CHU Béjaia, CHU Laghouat, CHU Sétif, CHU Constantine, CHU Batna, CHU Annaba, EPH Tipaza, CHU Tlemcen, CHU Sidi Belabès, CHU Oran Services de pédiatrie : CHU Parnet, CHU Mustapha, CHU Oran, CHU Tlemcen, CHU Sétif, CHU Constantine, CHU Tizi-Ouzou, CHU Batna. • Laboratoires : laboratoire central EPH Rouiba, Services d'Immunologie CHU Annaba, CHU Batna et EHU Oran.
 - Nous recommandons que le dépistage familial soit coordonné avec les centres de référence de prise en charge de l'AOH.
 - Nous recommandons que tous les patients aient une carte de suivi sur laquelle sont mentionnés la maladie et le traitement d'urgence à administrer en cas de crise
 - Nous recommandons l'organisation des patients sous formes d'association permettant l'éducation et le soutien aux patients
 - Nous recommandons que tous les patients (notamment l'enfant) bénéficient d'une sensibilisation aux facteurs déclenchant susceptibles de provoquer des crises
 - Nous recommandons l'éviction de certains médicaments qui sont potentiellement à l'origine de crises d'AOH tels que les IEC, les Sartans et les Contraceptifs oraux contenant de l'œstrogène
 - Nous recommandons de faire bénéficier tous les patients de vaccin contre la grippe ou d'autres vaccins de routine pour prévenir les infections et réduire la fréquence de survenue des crises(10).

III .Etude des cas et discussion

1. Introduction :

L'angio-œdème héréditaire est une pathologie rare et représente un défi majeur de santé publique à Cause de ses complications graves et le coût financier de sa prise en charge et même la non disponibilité des modalités thérapeutiques.

À l'hôpital mixte de Laghouat, aucune étude n'avait été menée auparavant sur cette maladie.

2. Objectifs :

2.1 Objectif principale :

Étudier la prévalence hospitalière de l'angio-œdème dans le service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat du 20 Septembre 2020 au 31 Décembre 2024 ainsi que la prévalence globale dans la wilaya de Laghouat.

2.2 Objectifs secondaires :

Identifier le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de cette pathologie sur la même période.

3. Matériels et méthodes :

3.1 Type d'étude :

Notre étude est une étude prospective sur des malades connus, sur une période de 53 mois (septembre 2020 - janvier 2025), menée au service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat.

Dont les données sont colligées à l'aide d'un questionnaire avec consentement éclairé.

3.2. Population étudiée :

Sur 5430 hospitalisation, les patients ayant présenté des signes cliniques évocateurs, tel que les œdèmes localisés et transitoires, douleurs abdominales intenses et soudaines et ne répondant pas au traitement par CTC et antihistaminiques.

3.3. Critères d'inclusion

Ils ont été inclus dans cette étude, tous les patients, hommes ou femmes, de tout âge, chez qui le diagnostic d'angio-œdème héréditaire (AOH) a été confirmé.

3.4. Critères d'exclusion

Ils Ont été exclus :

- Les cas d'angio-œdème histaminique, répondant aux antihistaminiques et/ou aux corticoïdes,
- Les angio-œdèmes secondaires à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

4. Difficultés rencontrées

La principale difficulté a été l'identification même des patients, en raison de la rareté de la maladie et de la dispersion des dossiers.

6. Les Critères de jugements :

- **Critères de Jugement Primaires :**

Prévalence Hospitalière de l'AOH (PH_{AOH}) :

$$PH_{AOH} = \frac{\text{Nombre des patients hospitalisés (diagnostic de l'AOH confirmé)}}{\text{Nombre des patients hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat sur la période d'étude (53 mois).}}$$

Nombre des patients hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat sur la période d'étude (53 mois).

Prévalence globale de la wilaya de Laghouat (PG_{AOH}) :

PG_{AOH} = Nombre des patients hospitalisés (diagnostic de l'AOH confirmé) / Nombre de la population de Laghouat.

- **Critères de Jugement Secondaires :**

- **Le délai diagnostique :** La durée entre l'apparition du 1^{er} symptôme et le diagnostic de l'AOH.

Délai diagnostique = Date du diagnostic – date du premier symptôme

- **Les circonstances de découverte :** Premier signe ayant apparait chez nos patients.

- **La localisation fréquente de la crise :** La Localisation habituelle de crises.

- **La fréquence des crises :** Le Nombre des crises subi par le patient pendant 1 an :

- Très fréquente <12 crises / an
- Fréquente 04-12 crises / an
- Peu fréquente 01-03 crises / an

- **La gravité des crises :** le degré de la sévérité des crises :

- Crise légère : cutanée isolée (visage, extrémités)
- Crise modérée : abdominale sans signes de gravité, visage sans atteinte laryngée
- Crise grave : larynx (voies aériennes sup), digestive sévère, œdème facial étendu.

Profil Biologique des Patients :

- **Dosage biologique (C1-INH, C4) :** Le taux de C1-INH, C4.

- **Les mutations génétiques :** Le résultat du test génétique (positif ou négatif).

La prise en charge thérapeutique :

- **L'utilisation du traitement :** Traitement de l'urgence et traitement du fond.

- **La fréquence des différents types de traitements utilisés :** la modalité du traitement utilisé.

Profil Évolutif des Patients :

- **Efficacité du traitement :**

- **Sur la fréquence des crises :** Le changement de la fréquence des crises.

- **Sur le nombre d'hospitalisations :** Incidence des complications aiguës telles que la crise respiratoire (l'œdème laryngé), la crise digestive. :

- Aucune hospitalisation.
- Hospitalisations moins fréquentes : 1 à 3 par an.
- Hospitalisations fréquentes : 3 à 5 par an.
- Hospitalisations très fréquentes : Plus de 5 par an.

- **Satisfaction du traitement :**

- **Tolérance (effets secondaires)**

- **L'impact sur la qualité de vie selon SF-36 :** L'état de bien être individuel, l'altération de la qualité de vie selon le SF-36.

7. Résultats et analyse statistique :

7.1 Prévalence globale de l'AOH :

Au total 6 patients ont été colligés, dont l'âge moyen été de 44 ans et un sexe ratio à 1

• Prévalence globale :

Tableau I : La prévalence de l'angio-œdème héréditaire par rapport à l'ensemble des pathologies du service de médecine interne sur une période de 52mois (20 Septembre 2020 jusqu'à 31 décembre 2024).

	Effectifs	Prévalence hospitalière (%)	Prévalence globale (%)
Les patients atteints d'AOH	06	0.11 %	0,00087 %
Population globale de la wilaya de Laghouat	686 160	/	/
Total des patients hospitalisés pendant cette période	5363	/	/

Commentaire :

- La prévalence hospitalière de l'AOH sur une période de 53 mois est de 0.11%, et s'élève à environ 0,00087 % au niveau de la population générale de la wilaya, ce qui est en faveur du caractère exceptionnel de la maladie.
- Cette prévalence montre que près de 1 patient sur 893 hospitalisés dans le service de médecine interne est atteint de l'AOH sur cette période.

7.2 Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

7.2.1 Répartition des patients d'AOH selon l'âge :

- Distribution par tranche d'âge :

Tableau II : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire par tranches d'âge

Tranches d'âge	Nombre des cas (n)	Pourcentage%
]0-20[1	16.67%
[20-40[2	33.34%
[40-60[2	33.34%
Plus de 60	1	16.67%
Total	6	100%

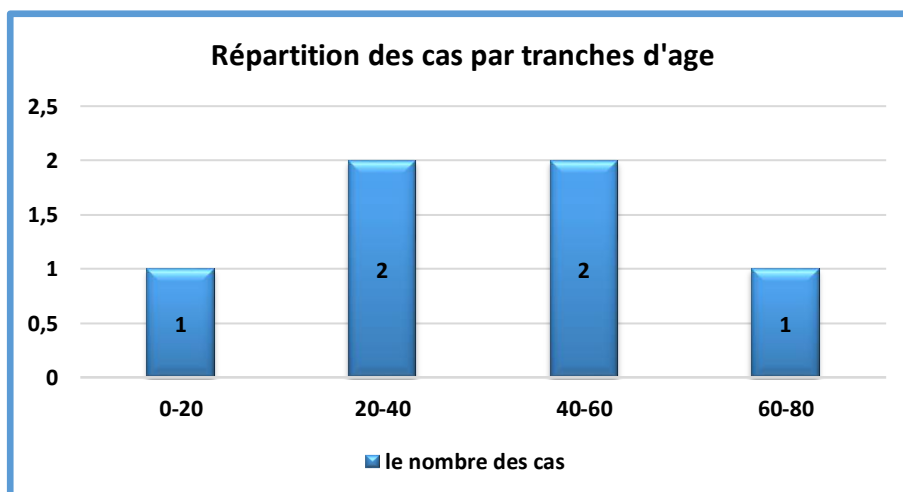


Diagramme02:Répartition des patients selon les tranches d'âge

Commentaire :

L'AOH touche les différents tranches d'âge, avec un âge moyen de : 44 ans ; des extrêmes (10 ans- 88 ans).

7.2.2 Répartition des patients d'AOH selon le sexe :

- Distribution selon le sexe :

Tableau III : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le sexe.

Sexe	Nombre des cas (n)	Pourcentage%
Homme	03	50%
Femme	03	50%
Total	06	100%

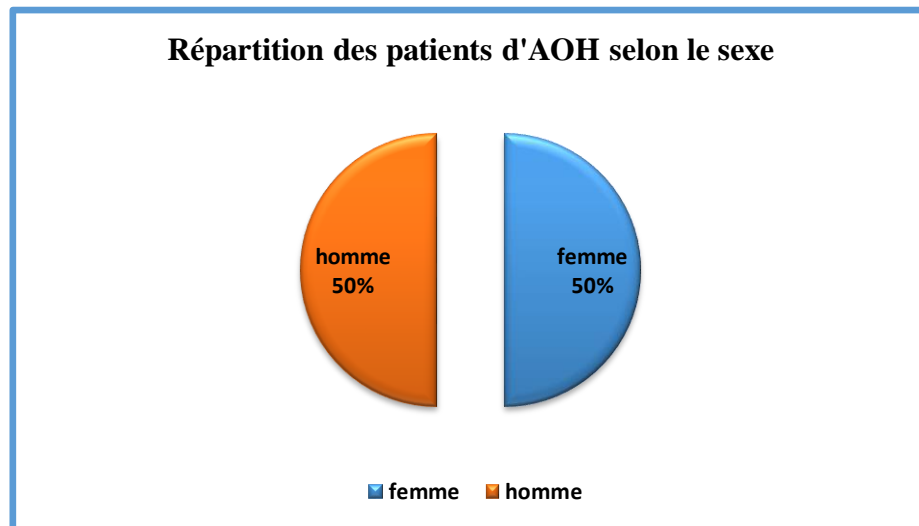


Diagramme03: Répartition des patients selon le sexe

Commentaire :

La répartition par sexe montre une égalité parfaite : 50% des patients (n=03) sont de sexe masculin et 50% (n=03) de sexe féminin, soit un sexe-ratio de 1.

7.3 Répartition des patients d'AOH selon le profil clinique :

7.3.1 Répartition des patients d'AOH selon l'âge d'apparition :

Tableau IV: La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon l'âge d'apparition.

Patient	Age d'apparition du 1 ^{er} symptôme
P001	34 ans
P002	02 ans
P003	12 ans
P004	11 ans
P005	05 ans
P006	08 ans
Moyen	12 ans

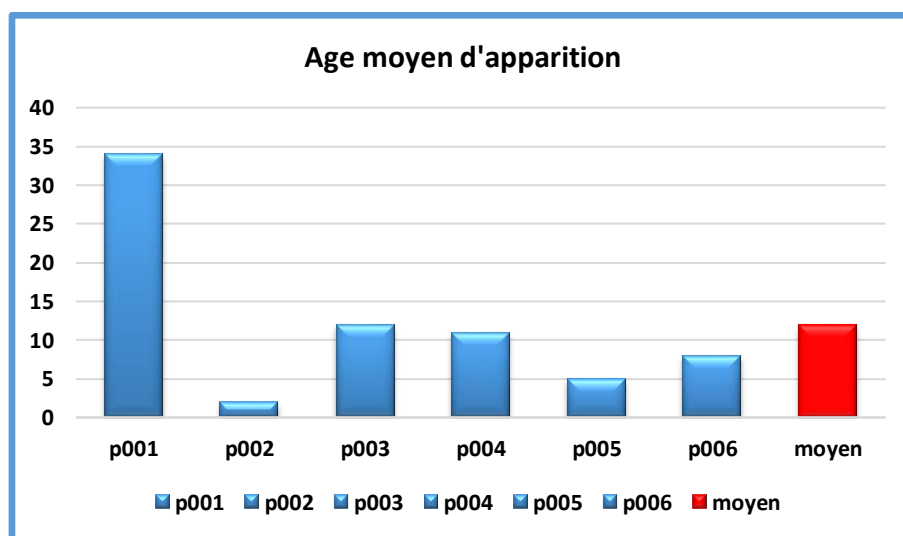


Diagramme04 : Répartition des patients selon l'âge d'apparition

Commentaire :

L'âge moyen de début des manifestations cliniques est estimé à 12ans, indiquant une survenue précoce des symptômes.

7.3.2 Répartition des patients d'AOH selon le délai diagnostic :

Tableau V: La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le délai diagnostic.

Patient	Délai diagnostic
P001	24 mois
P002	180 mois
P003	144 mois
P004	03 mois
P005	05mois
P006	12mois
Moyen	61.33 mois

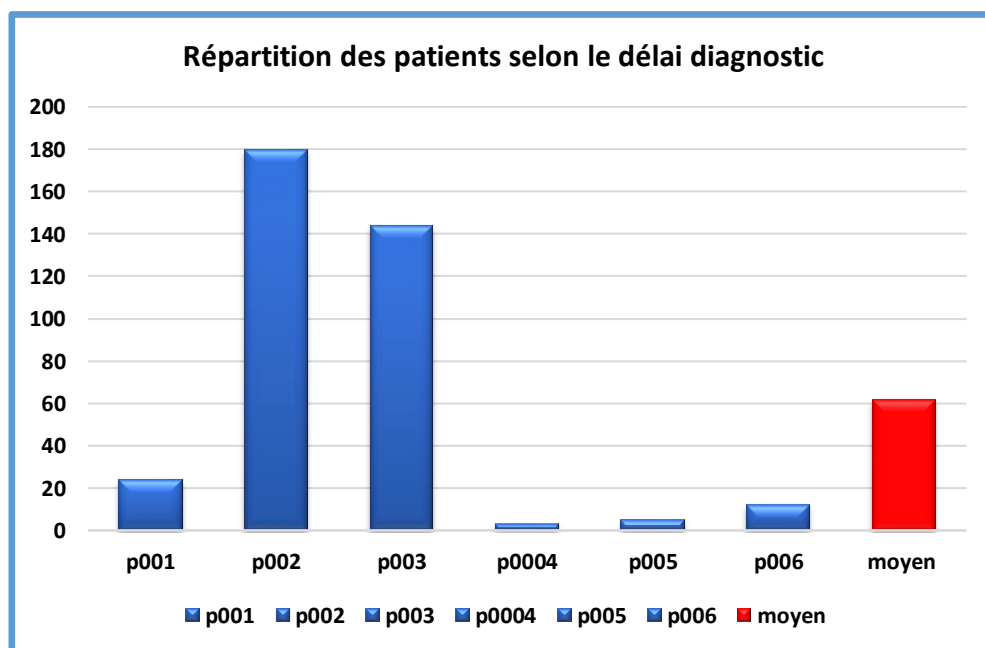


Diagramme05:Répartition des patients selon le délai diagnostic

Commentaire :

Le délai diagnostique était en moyenne de 61.33 mois dans notre série.

7.3.3 Répartition des patients d'AOH selon les circonstances de découverte :

Tableau VII : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon l'apparition de la symptomatologie.

Localisation de la crise	Nombre des cas(n)	Pourcentage %
Une crise faciale	1	16.67%
Une crise des extrémités	4	66.67%
Une crise abdominale	1	16.67%
Une crise Respiratoire	0	0%
Une crise génitale	0	0%

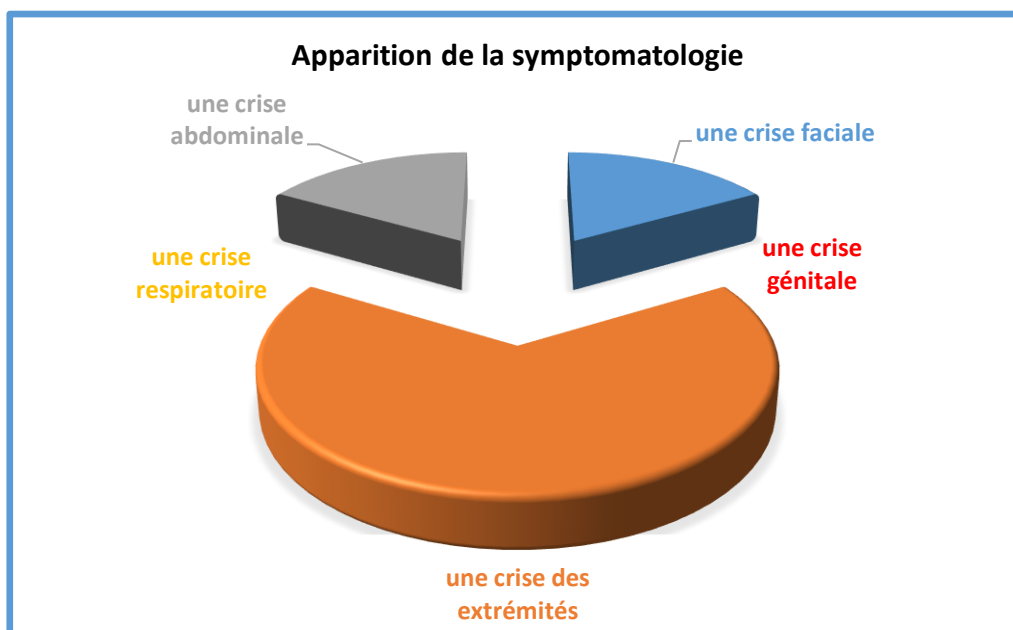


Diagramme 07 : Répartition des patients selon l'apparition de la symptomatologie

Commentaire :

Les premières crises présentés par les patients sont des crises des extrémités chez 66.67% des cas (n=04) et faciale dans 16.67% des patients (n= 1), et abdominale chez le restant.

7.3.4 Répartition des patients d'AOH selon la localisation des crises :

Tableau VIII: La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon la localisation des crises.

Localisation de la crise	Nombre des cas(n)	Pourcentage %
Visage	5	83.34%
Membres	6	100%
Gastro-intestinal	6	100%
Respiratoire	5	83,34%
Région génitale	5	83,34%

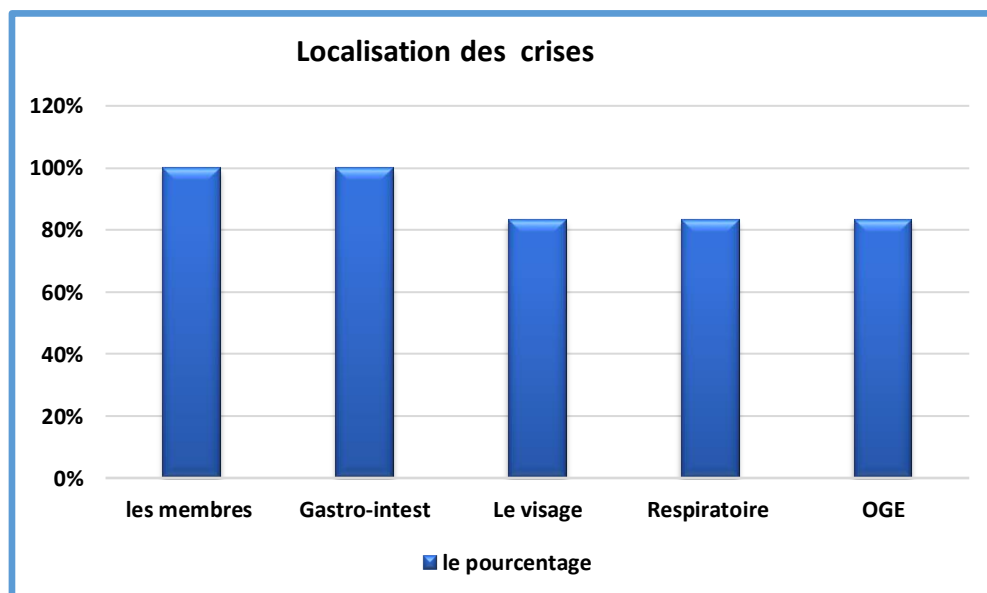


Diagramme08: Répartition des patients selon la localisation des crises

Commentaire :

- Tous les patients ont présentés des crises digestives et des extrémités, la localisation la plus fréquente était donc les membres et le tractus gastro intestinal.
- Les atteintes respiratoires, faciales, génitales sont relativement moins fréquentes, retrouvées chez 05 patients (83.33%).

7.3.5 Répartition des patients d'AOH selon la fréquence des crises :

Tableau IX : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon la fréquence des crises.

Fréquence des crises	Nombre des cas (n)	Pourcentage%
Très fréquente	04	66,67%
Fréquente	02	33,33%
Peu fréquente	0	0%
Total	06	100%

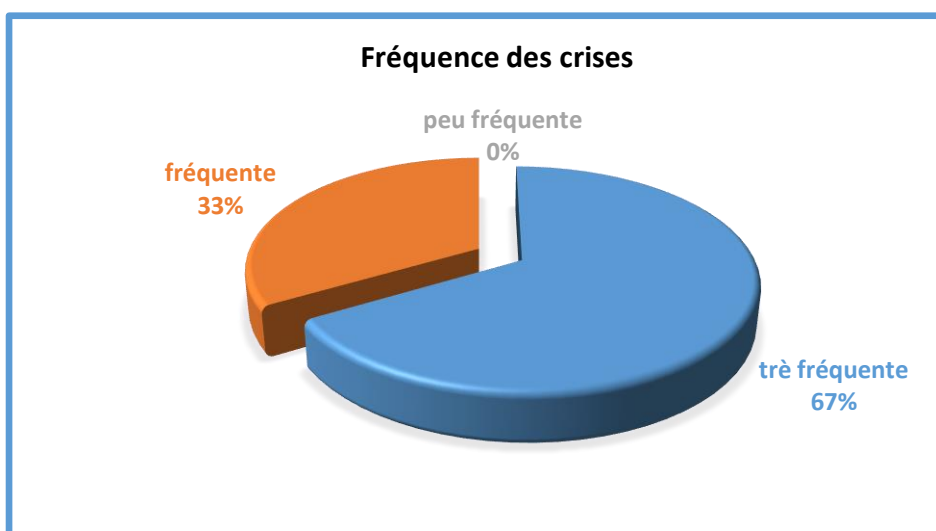


Diagramme09: Répartition des patients selon la fréquence des crises

Commentaire :

- Les deux tiers des patients soit 66,67% (n=4) ont présenté des crises d'AOH très fréquente : plus de 12 crises par an (1 crise ou plus par mois). Et des crises fréquente chez le tiers restant : de 4 à 12 crises par an (environ 1 crise par mois ou plus).

7.3.6 Répartition des patients d'AOH selon la gravité des crises :

Tableau X : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon la gravité des crises.

Gravité des crises	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Légère	0	0%
modéré	04	66.67%
Grave	02	33.33%
Total	06	100%

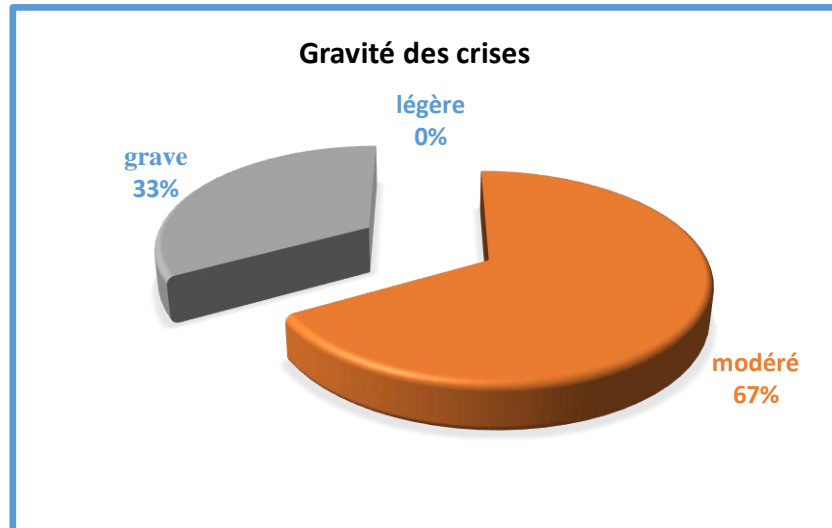


Diagramme 10:Répartition des patients selon la gravité des crises

Commentaire :

- Les deux tiers des patients (n=04) ont présentés des crises d'AOH de sévérité modérée : Crise abdominale sans signes de gravité, visage sans atteinte laryngée.
- En revanche, un tiers des patients (n=2) ont présentés des crises graves : crise du larynx (voies aériennes sup), digestive sévère.

7.4 Répartition des patients d'AOH selon le profil biologique :

7.4.1 Répartition des patients d'AOH selon le dosage biologique :

Tableau XI : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le dosage biologique.

Paramètre	Dosage	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
C1-INH	Bas	06	100%
C4	Bas	06	100%

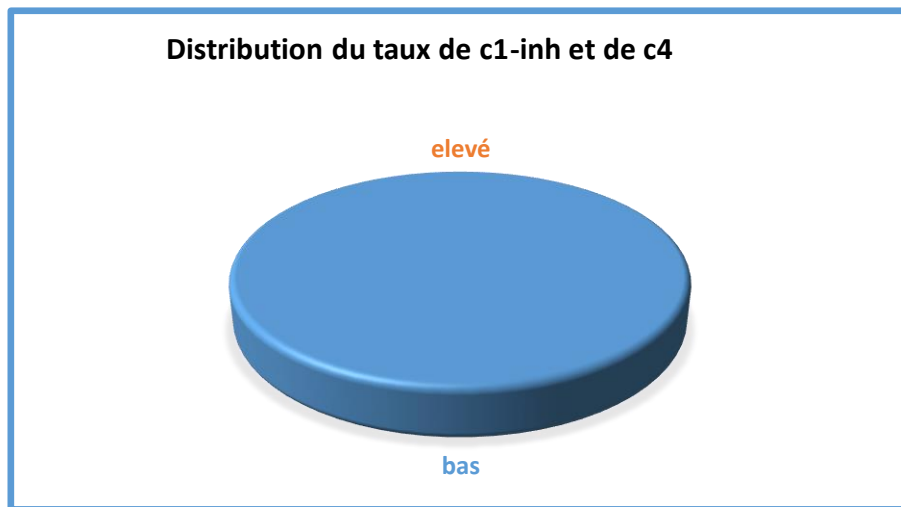


Diagramme 11: Répartition des patients selon le dosage biologique

Commentaire :

Tous les patients (n=06) ont un taux de C1-INH et de C4 bas, ce qui représente le type 1 de l'AOH.

7.4.2 Répartition des patients d'AOH selon le test génétique :

Tableau XII: La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le test génétique.

Test génétique	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Positif	06	100%
Négatif	0	0%
Total	06	100%

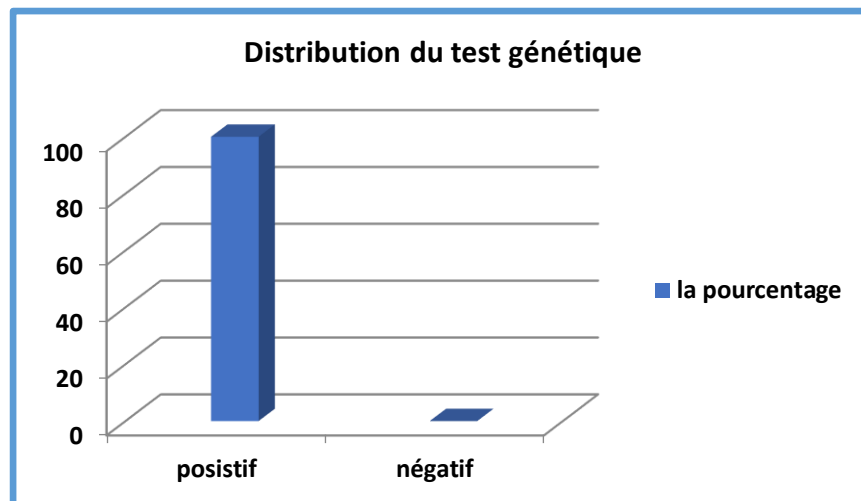


Diagramme 12: Répartition des patients selon le test génétique

Commentaire :

Tous les patients (n=06) présentent une mutation génétique (SERPING 1), ce qui confirme le diagnostic d'angio-œdème héréditaire de type 1.

7.5 Répartition des patients d'AOH selon la prise en charge thérapeutique :

7.5.1 Répartition des patients d'AOH selon l'utilisation du traitement :

Tableau X III : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon l'utilisation du traitement.

Traitement	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Patients traités	04	66.67%
Patients non traités	02	33.33%
Total	06	100%

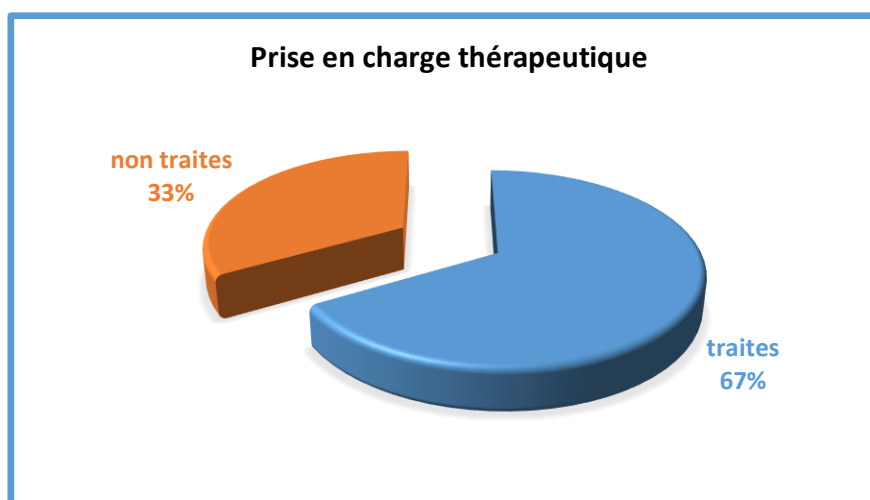


Diagramme13:Répartition des patients selon la PEC

Commentaire :

- Plus de la moitié des patients (n=04) ont bénéficié d'un traitement.
- En revanche, Un tiers des patients (n=02) ont refusé toute prise en charge thérapeutique.

7.5.2 Répartition des patients d'AOH selon la fréquence des différents types de traitements utilisés :
a. Le traitement de la crise :

Tableau XIV : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le traitement de la crise.

Traitement	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Traitement spécifique	0	0%
Traitement symptomatique	04	100%
Total	04	100%

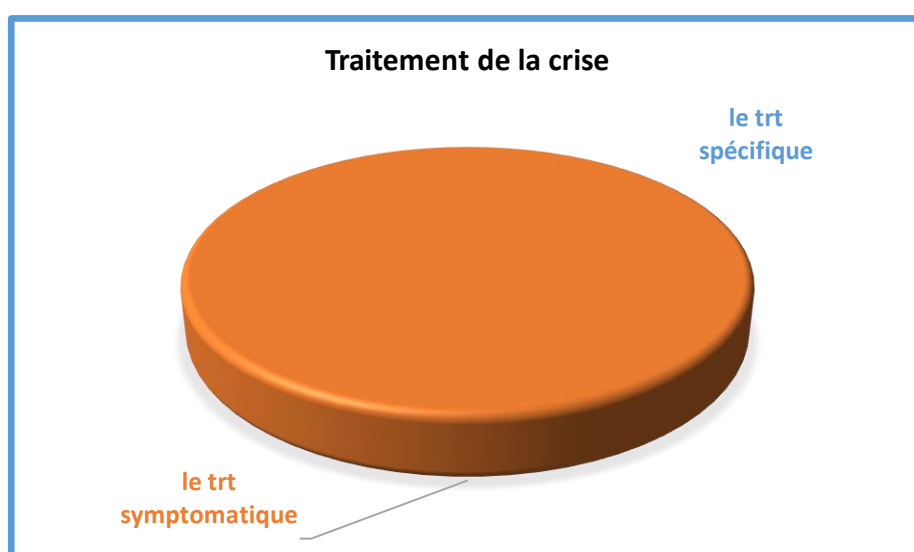


Diagramme14:Répartition des patients selon le traitement de la crise

Commentaire :

- Aucun patient n'a reçu le traitement spécifique de la crise à cause de la non disponibilité de ces modalités.
- Par contre, plus de la moitié ont reçu un traitement symptomatique au moment de la crise type de (Plasma Frais Congelé / Acide tranexamique).

b. Le traitement prophylactique :

Tableau XV : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le traitement prophylactique.

Modalité thérapeutique	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Anti fibrinolytique	04	100%
Concentrés de C1-INH	0	0%
Ictibant	0	0%
Androgènes atténués	0	0%
Lanadelumab	0	0%
PFC	04	100%

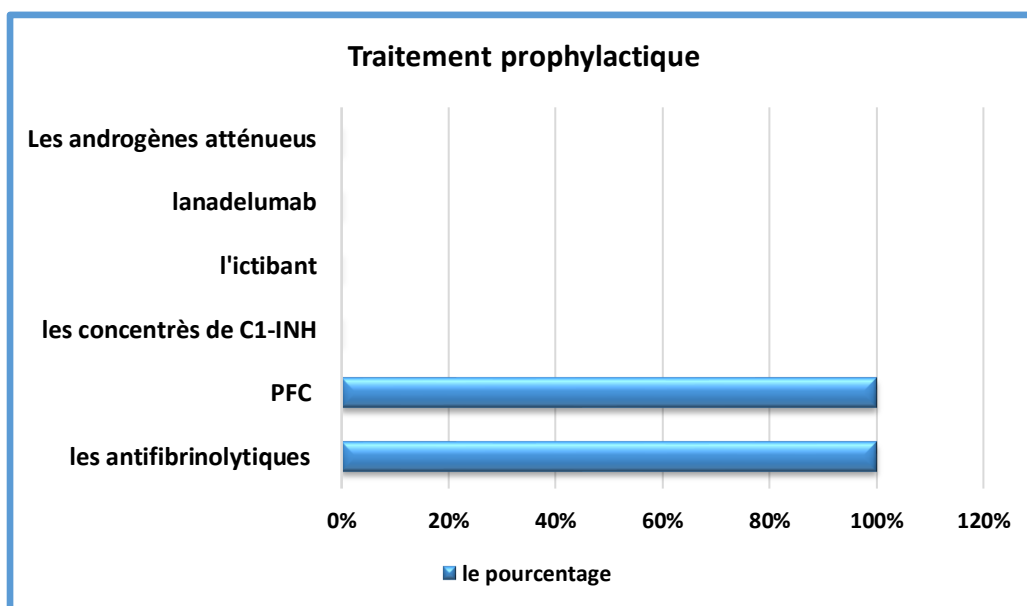


Diagramme15: Répartition des patients selon le traitement prophylactique

Commentaire :

Les patients traités (n=04) ont reçu un traitement prophylactique (Acide tranexamique, PFC)

7.5.3 Répartition des patients d'AOH selon la satisfaction des patients :

Tableau XVI: La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon la satisfaction des patients.

Satisfaction	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Très satisfait	0	0%
Satisfait	0	0%
Neutre	01	25%
Insatisfait	03	75%
Total	04	100%

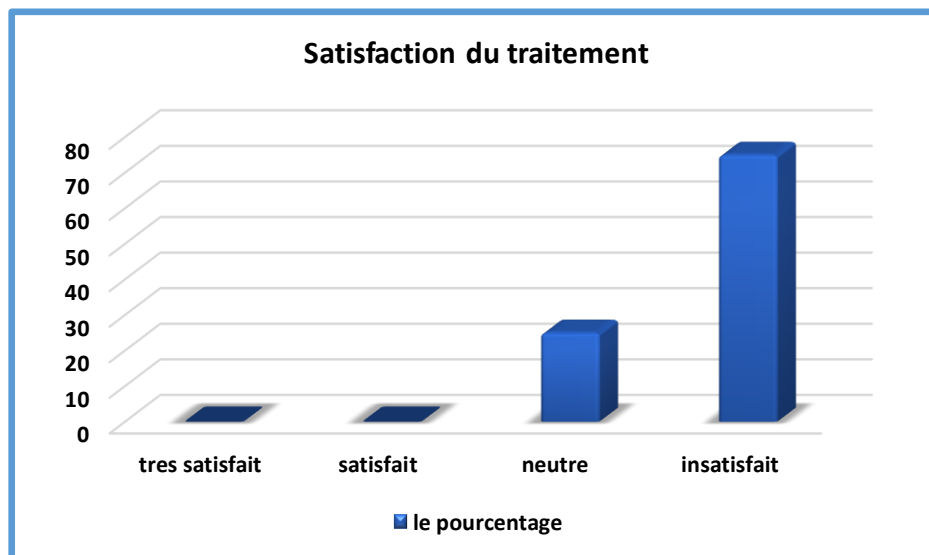


Diagramme16:Répartition des patients selon la satisfaction du traitement

Commentaire :

Plus de la moitié des patients traités (n=03) ont rapporté une insatisfaction (non réponse au traitement, effets secondaires).

7.6 Répartition des patients d'AOH selon le profil évolutif :

7.6.1 Répartition des patients d'AOH selon la tendance de la fréquence des crises :

TableauXVII : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon la tendance de la fréquence des crises.

Changement de la fréquence des crises	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
Augmenté	04	66.67%
Diminué	01	16.67%
Pas de changement	01	16.67%
Total	06	100%

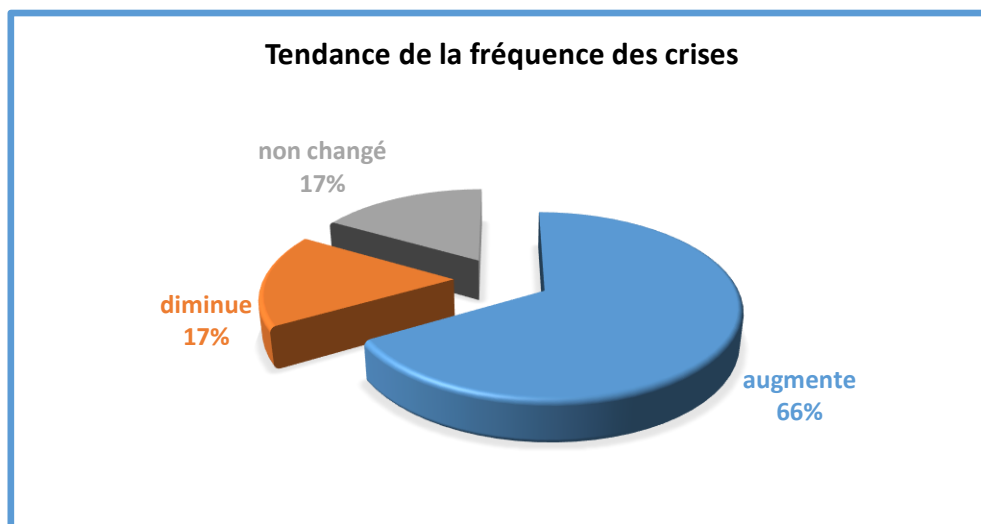


Diagramme17:Répartition des patients selon le changement de la fréquence des crises

Commentaire :

- En absence du traitement spécifique l'évolution est défavorable chez plus de 50%(n=04) des patients,
- La fréquence des crises est augmentée chez 04 patients, diminué chez 1 patient et non changé chez 1 patient.

7.6.2 Répartition des patients d'AOH selon le nombre d'hospitalisations :

Tableau X VIII : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon le nombre d'hospitalisation.

Nombre d'hospitalisation	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
1-3/an	03	50%
3-5/an	0	0%
Sup a 5/an	01	16.67%
Aucune	02	33.33%
Total	06	100%

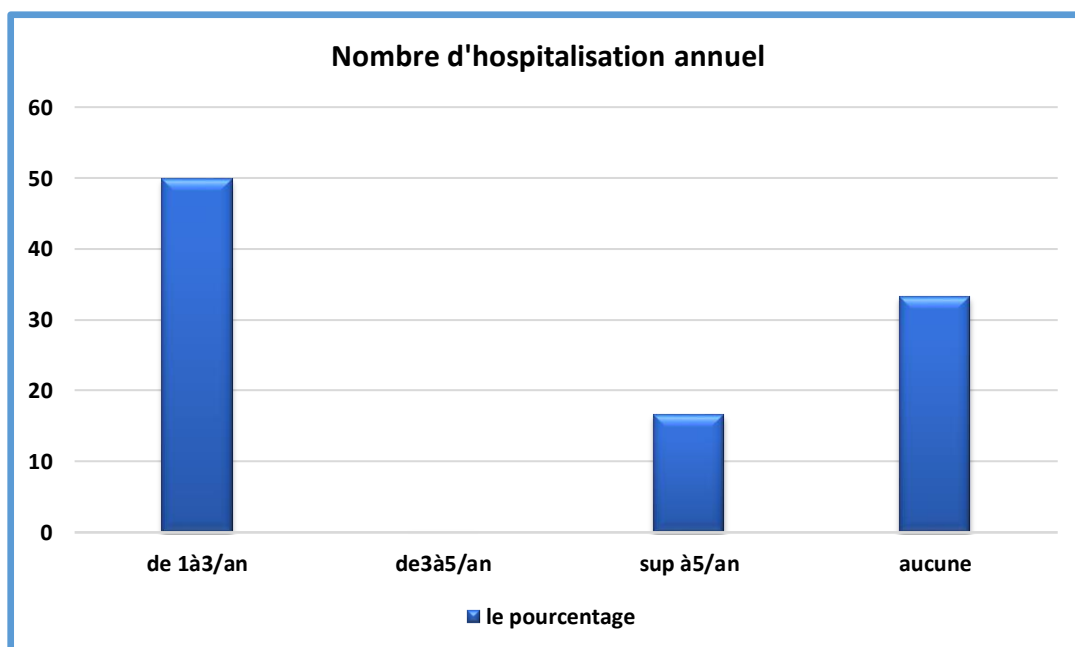


Diagramme18:Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisation annuel

Commentaire :

- La moitié de nos patients (50%) nécessitaient des hospitalisations moins fréquentes au niveau du pavillon d'urgence médical à raison de 1 à 3 hospitalisations par an.
- Par contre un patient nécessitait des hospitalisationstrès fréquentes donc plus de 5 hospitalisations par an.

7.7 Répartition des patients d'AOH selon l'impact sur la qualité de vie SF-36 :

Tableau XIX : La répartition des patients atteints d'angio-œdème héréditaire selon l'impact sur la qualité de vie SF-36.

Patient	Score individuel SF-36	Interprétation	Nombre des cas (n)	Pourcentage %
P001	28.75	Mauvaise santé, impact modéré	02	33.33%
P002	29.75	Mauvaise santé, impact modéré		
P003	91.87	Très bonne santé, pas d'impact	02	33.33%
P004	82.12	Très bonne santé, pas d'impact		
P005	71.63	Bonne santé, impact minime	02	33.33%
P006	76	Bonne santé, impact minime		

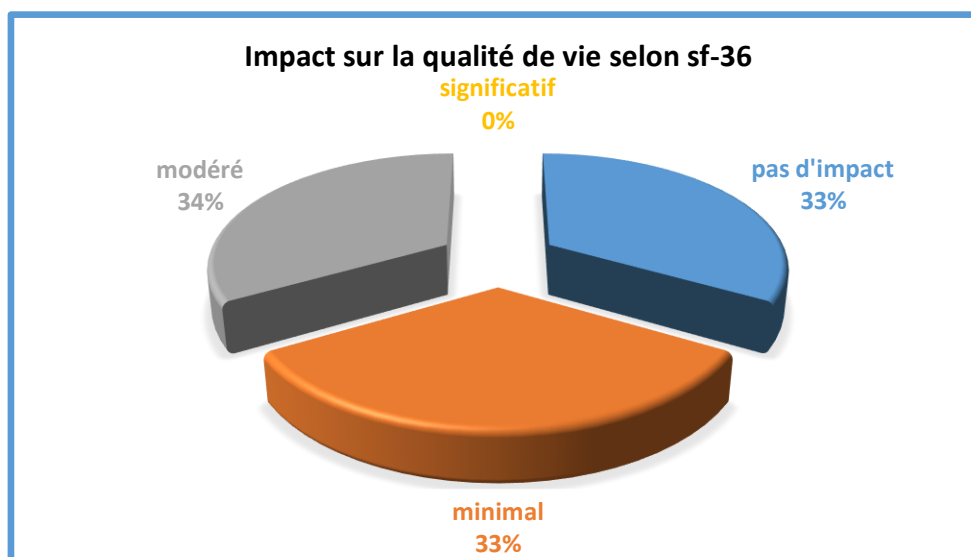


Diagramme19: Répartition des patients selon l'impact sur la qualité de vie SF-36

Commentaire :

La plupart de nos patients ont un impact sur la qualité de vie, il est modéré chez un tiers des patients est (n=02), et minime chez 02 cas, sans impact chez les 02 restants.

8. Discussion

Dans notre étude, la prévalence hospitalière de l'angio-œdème héréditaire (AOH) a été estimée à 0,11 %. Compte tenu du rôle de notre structure hospitalière, centre de référence pour toute la wilaya de Laghouat, cette donnée nous a permis d'extrapoler une prévalence dans la population générale, estimée à environ 0,00087 %. Cette valeur, bien que légèrement inférieure à la moyenne mondiale, demeure globalement cohérente avec les résultats de la méta-analyse mondiale de Veronez et al. (2025), qui estime la prévalence globale à 0,001 %, avec des taux légèrement plus bas en Afrique comparativement à l'Europe et à l'Amérique du Nord (13).

L'AOH est une pathologie qui affecte préférentiellement les sujets jeunes. Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 44 ans (extrêmes : 10 à 88 ans), ce qui concorde étroitement avec les données de la littérature, notamment l'étude de Longhurst et Cicardi, qui rapportent un âge moyen de 43 ans (07). La répartition selon le sexe était parfaitement équilibrée dans notre cohorte, avec un sex-ratio de 1. Cette observation rejoint les données de l'étude de Javaud et al., qui ont également mis en évidence un sex-ratio proche de l'équilibre, estimé à 1,2 (06).

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 12 ans, témoignant d'une installation précoce du tableau clinique. Cette donnée est en parfaite concordance avec les rapports internationaux, notamment celui de Longhurst et al., qui situent cette moyenne entre 8 et 12 ans (07). En revanche, le délai diagnostique moyen observé dans notre étude était de 61,3 mois, nettement inférieur aux 120 mois rapportés dans la même étude (07). Cette réduction du délai peut être attribuée à la stratégie proactive de dépistage familial mise en œuvre dans notre structure, ayant permis d'identifier précocement les cas dans deux tiers des situations.

Sur le plan clinique, les atteintes périphériques ont représenté la forme de présentation la plus fréquente (66,7 %), en contraste avec une répartition généralement plus équilibrée entre les différentes localisations dans les grandes cohortes publiées. L'absence d'atteinte laryngée ou génitale, habituellement rapportée dans la littérature, peut être expliquée par un biais de recrutement lié à la taille modeste de notre échantillon (14).

L'atteinte gastro-intestinale reste la localisation la plus fréquente, conformément aux données internationales. Toutefois, la fréquence relativement élevée des atteintes des extrémités observée dans notre série mérite d'être soulignée. Moins rapportée dans les études classiques, cette spécificité, notamment par rapport à la cohorte de Bork et al., pourrait refléter une variabilité phénotypique propre à notre population (12).

Concernant la fréquence des crises, une grande hétérogénéité a été observée : 66,7 % des patients présentaient des crises très fréquentes. Ce chiffre contraste nettement avec une étude française récente, qui rapporte chez la majorité des patients une fréquence modérée oscillant entre 4 et 12 épisodes par an (06). Cette élévation du rythme des crises dans notre population pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : un retard diagnostique encore présent, l'absence de traitement spécifique accessible, et un déficit d'éducation thérapeutique ciblée. Ces éléments soulignent l'importance de mettre en place des programmes d'accompagnement renforcés, visant à améliorer la reconnaissance précoce des signes avant-coureurs et la gestion autonome des facteurs déclenchants.

Contrairement aux données de la littérature qui rapportent une fréquence notable de crises sévères dans l'AOH, notre série n'a pas mis en évidence cette prédominance. Cette divergence peut être attribuée à la taille réduite de notre échantillon (n = 6), limitant la représentativité statistique des formes les plus graves de la maladie (06).

Tous les patients inclus dans notre étude présentaient une diminution des taux sériques de C1-inhibiteur (C1-INH) et de C4, profils biologiques caractéristiques du phénotype I de l'AOH (06), confirmé par la détection d'une mutation pathogène du gène SERPING1 lors du test génétique (15).

En raison de l'absence de disponibilité de traitement spécifique (anti-bradykinine ou concentré de C1-INH), la prise en charge a reposé exclusivement sur l'acide tranexamique et le plasma frais congelé (PFC), utilisés en situation aiguë comme en prophylaxie. Cette stratégie contraste fortement avec celle décrite dans l'étude de Javaud (2016), où l'ensemble des patients bénéficiaient d'un traitement spécifique, sans recours au PFC ni à l'acide tranexamique en première intention (06).

L'évolution clinique dans notre cohorte s'est révélée majoritairement défavorable : une aggravation de la fréquence des crises a été observée chez 66,67 % des patients, dont un cas ayant conduit au décès suite à un œdème laryngé aigu. À titre comparatif, l'étude de Javaud et al. rapportait une évolution favorable chez 97 % des patients bénéficiant d'un traitement adapté (06). Cette situation met en lumière l'urgence de renforcer la prise en charge thérapeutique des patients algériens atteints d'AOH, notamment par l'introduction des biothérapies spécifiques disponibles dans d'autres pays.

Concernant les hospitalisations, nos résultats sont similaires à ceux de la littérature avec un taux avoisinant les 59 %, en accord avec les données publiées (06).

Par ailleurs, 75 % des patients se sont déclarés insatisfaits de leur traitement, qu'il soit symptomatique ou prophylactique, tandis que 25 % se sont montrés neutres. Ce ressenti négatif est directement corrélé à l'efficacité limitée des options thérapeutiques actuelles et à l'absence de traitement de fond. Dans le détail, l'évolution clinique s'est aggravée chez les deux tiers des patients, avec une stabilisation dans 16,67 % des cas et une amélioration non imputable à une intervention thérapeutique dans 16,67 %, attribuée principalement au respect des mesures hygiéno-diététiques (éviter les facteurs déclenchants).

Malgré cette morbidité marquée, les résultats du questionnaire SF-36 ont paradoxalement montré une qualité de vie perçue globalement bonne à très bonne. Ce paradoxe pourrait s'expliquer par un processus d'adaptation progressif des patients à la maladie, un apprentissage de l'anticipation des crises, ou encore par une résilience psychologique développée au fil du temps. Toutefois, il convient de souligner les limites du SF-36, outil générique qui ne permet pas de capturer certains aspects spécifiques de l'AOH, tels que l'anxiété liée à la survenue imprévisible d'une crise laryngée ou l'angoisse face à l'absence de traitement curatif. Ces éléments justifient le recours à des outils spécifiques tels que le HAE-QoL ou l'AECT, mieux adaptés pour évaluer l'impact réel de la maladie sur la qualité de vie et le vécu émotionnel des patients.

Conclusion et perspectives

La prévalence estimée de l'angio-œdème héréditaire (AOH) dans la wilaya de Laghouat demeure très faible, en cohérence avec les données internationales disponibles. Toutefois, cette faible prévalence est probablement sous-estimée en raison du sous-diagnostic persistant, notamment dans les zones périphériques et rurales, où l'accès aux soins spécialisés et aux tests diagnostiques reste limité.

Sur le plan clinique, notre étude confirme la grande variabilité phénotypique de l'AOH, tant dans la présentation que dans la fréquence et la sévérité des crises. Les atteintes gastro-intestinales et périphériques ont été les manifestations les plus fréquemment rapportées, traduisant une charge symptomatique importante. La disparité observée dans l'intensité et le rythme des crises souligne l'hétérogénéité propre à cette pathologie et la nécessité d'une évaluation individualisée.

Le délai diagnostique relativement raccourci dans notre série, comparé à celui rapporté dans la littérature, témoigne de l'efficacité du dépistage familial. Ce résultat met en évidence l'impact positif d'une approche anticipatrice, qui doit être renforcée et systématisée.

Cependant, l'absence de disponibilité des traitements spécifiques en Algérie, tels que les concentrés de C1-INH ou les antagonistes de la bradykinine, constitue un obstacle majeur à la mise en œuvre d'une prise en charge conforme aux recommandations internationales. Cette situation se traduit par une évolution défavorable, une morbidité persistante, et une qualité de vie altérée pour de nombreux patients.

Face à ces constats, notre étude appelle à une mobilisation nationale urgente. Il est impératif de :

- Garantir l'accès équitable aux traitements spécifiques,
- Développer des protocoles nationaux de prise en charge de l'AOH, intégrés au cadre des maladies rares,
- Créer des groupes de travail multidisciplinaires associant cliniciens, biologistes, pharmaciens, décideurs de santé et représentants d'associations de patients,
- Mettre en œuvre des programmes structurés de dépistage familial, en particulier dans les régions à forte endogamie,
- Renforcer la formation des professionnels de santé sur cette pathologie encore trop méconnue,
- Promouvoir l'éducation thérapeutique des patients et de leurs proches pour améliorer l'adhésion et l'autonomie.

L'angio-œdème héréditaire, bien que rare, constitue un véritable enjeu de santé publique pour les patients concernés. Une réponse concertée et structurée est essentielle pour transformer leur parcours de soins et améliorer durablement leur pronostic.

Résumé

Introduction :

L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, causée par un déficit ou une dysfonction du C1-inhibiteur (C1-INH). Elle se manifeste par des épisodes récurrents d'œdèmes sous-cutanés ou muqueux, sans urticaire. Souvent sous-diagnostiquée, elle peut mettre en jeu le pronostic vital en cas d'atteinte laryngée.

Objectif :

Évaluer la prévalence hospitalière et générale de l'AOH à Laghouat, ainsi que son profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif.

Matériels et Méthodes :

Étude prospective sur 53 mois (septembre 2020 – décembre 2024), portant sur 6 patients. Le diagnostic reposait sur des critères cliniques, biologiques (dosage fonctionnel et quantitatif du C1-INH, taux de C4) et génétiques. Les données ont été recueillies via un questionnaire standardisé.

Résultats :

Six patients ont été inclus, avec une prévalence hospitalière de 0,11 % (5363 hospitalisations) et globale de 0,00087 %. L'âge moyen était de 44 ans (10–88 ans), avec un sex-ratio équilibré. Les premiers symptômes sont apparus à 12 ans en moyenne, avec un délai diagnostique moyen de 44 mois. Les localisations les plus fréquentes étaient les extrémités et le tube digestif (100 %), suivies des atteintes respiratoires, faciales et génitales (83,3 %). Les crises étaient très fréquentes (66,7 %) ou fréquentes (33,3 %), modérées dans deux tiers des cas. Tous les patients présentaient un déficit en C1-INH et une baisse du C4 ; les tests génétiques étaient positifs. Quatre patients ont reçu un traitement symptomatique (plasma frais, acide tranexamique) et prophylactique. Aucun traitement spécifique n'a été administré ; deux patients ont refusé la prise en charge. L'évolution a été défavorable chez 66,7 % des patients (hausse de fréquence des crises), stable ou améliorée dans les autres cas. L'hospitalisation était requise dans 66,7 % des cas. L'impact sur la qualité de vie était modéré à nul.

Conclusion :

L'AOH reste une pathologie rare et sous-diagnostiquée à Laghouat. Le phénotype est hétérogène, dominé par les atteintes digestives et périphériques. Le dépistage familial a contribué à réduire le délai diagnostique. Toutefois, l'absence de traitement spécifique entrave la prise en charge. Cette étude plaide pour l'introduction de traitements ciblés, des protocoles nationaux, le dépistage familial et la sensibilisation des soignants et des patients.

Abstract

Introduction:

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by a deficiency or dysfunction of the C1 inhibitor (C1-INH). It is characterized by recurrent episodes of subcutaneous or mucosal edema, without accompanying urticaria. Often underdiagnosed, HAE can be life-threatening when it involves the upper airways.

Objective:

To assess the hospital prevalence of HAE in the internal medicine department of the Mixed Hospital of Laghouat, describe its clinical, biological, therapeutic, and evolutionary features, and estimate its overall prevalence in the general population of the Laghouat region.

Materials and Methods:

This prospective study was conducted over 53 months (September 2020 – December 2024), and included six patients. Diagnosis was based on clinical presentation, functional and quantitative assays of C1-INH, C4 complement levels, and genetic confirmation. A structured questionnaire was used to collect clinical, biological, and follow-up data.

Results:

Six patients with confirmed HAE were identified, corresponding to a hospital prevalence of 0.11% (6/5363 hospitalizations) and in the general population of the Laghouat region was 0,00087 %. The mean age was 44 years (range: 10–88), with an equal gender distribution. The average age at symptom onset was 12 years (range: 2–34), and the mean diagnostic delay was 44 months (range: 3–180). All patients experienced gastrointestinal and peripheral attacks, while 83.3% also had laryngeal, facial, and genital involvement. Attacks were very frequent in 66.7% of cases and frequent in the remaining 33.3%. Severity was moderate in 66.7% and severe in 33.3%. All patients had reduced C1-INH and C4 levels, and genetic testing confirmed SERPING1 mutations. Symptomatic and prophylactic treatment (fresh frozen plasma and tranexamic acid) was administered in 66.7% of cases. No patient received targeted therapy due to unavailability, and 33.3% declined any therapeutic intervention. Outcomes were unfavorable in 66.7%, with an increased frequency of attacks; improvement or stability was observed in the remaining patients. Hospitalization was required in 66.7%, with one patient needing more than five hospitalizations per year. The impact on quality of life was moderate in 33.3%, minimal in 33.3%, and absent in 33.3%.

Conclusion:

HAE remains rare and likely underdiagnosed in the Laghouat region. Clinical presentation is heterogeneous, with frequent gastrointestinal and extremity involvement. Family screening has contributed to earlier diagnosis. However, the absence of specific therapies remains a major challenge. This study underscores the urgent need to ensure access to targeted treatments, develop national management protocols, promote family-based screening, and raise awareness among both healthcare professionals and patients.

مقدمة:

يتميز هذا المرض C1 الوذمة الوعائية الوراثية هي مرض وراثي نادر يُورث بطريقة سائدة جسدية، وينتج عن نقص أو خلل في مثبط حدوث نوبات متكررة من الوذمات تحت الجلد أو على مستوى الأغشية المخاطية، دون وجود شرى مرافق. غالبًا ما يُشخص بشكل متأخر، وقد يُهدد الحياة في حال إصابة المجاري التنفسية العلوية.

الهدف:

يهدف هذا العمل إلى تقدير معدل الانتشار الاستشفائي للوذمة الوعائية الوراثية في مصلحة الطب الباطني بالمستشفى المختلط بالأغواط، وتقدير انتشارها على مستوى الولاية، بالإضافة إلى دراسة خصائصها السريرية، البيولوجية، العلاجية والتطورية.

المواد والطرق:

أُجريت دراسة مستقبلية على مدى 53 شهرًا (من سبتمبر 2020 إلى ديسمبر 2024)، شملت 6 حالات مؤكدة. استند التشخيص إلى معطيات في المتممة، بالإضافة إلى تحاليل جينية. تم جمع البيانات. C4 الكمي والوظيفي، ومستوى C1 سريرية وبيولوجية، بما في ذلك قياس مثبط من خلال استبيان مخصص يشمل الجوانب السريرية والبيولوجية والتطور السريري.

النتائج:

تم تضمين ستة مرضى، بنسبة انتشار استشفائي بلغت 0.11% (من أصل 5363 حالة استشفاء) و انتشاره في ولاية الأغواط قدر ب 0.00087% حيث كان متوسط العمر 44 سنة (بين 10 و 88 سنة)، مع تساوي بين الجنسين. ظهرت الأعراض الأولى في سن 12 سنة في المتوسط، مع تأخر تشخيصي بلغ في المتوسط 44 شهرًا. كانت المواضع الأكثر شيوعًا للنوبات هي الأطراف والجهاز الهضمي (100%)، تليها الإصابات التنفسية، الوجهية والتناسلية (83.3%). كانت النوبات شديدة التكرار لدى 66.7% من المرضى، ومتكررة لدى 33.3%، وكانت التحاليل الجينية إيجابية لدى C4 وانخفاضاً في مستوى C1 ومتوسطة الشدة في ثلثي الحالات. أظهر جميع المرضى نقصاً في مثبط جميعهم. تلقى أربعة مرضى علاجاً عرضياً (بلازما طازجة مجمدة، حمض الترانيكساميك) وعلاجاً وقائياً. لم يُعط أي علاج نوعي، فيما رفض مريضان الخضوع لأي علاج. كانت التطورات السريرية غير مواتية لدى 66.7% من المرضى (بزيادة في وتيرة النوبات)، بينما كانت مستقرة أو شهدت تحسناً في الحالات الأخرى. استدعت النوبات الاستشفاء لدى 66.7% من المرضى. وكان تأثير المرض على نوعية الحياة متوسطاً إلى منعدم.

الخلاصة:

الوذمة الوعائية الوراثية تظل مرضاً نادراً في ولاية الأغواط، ويُرجح أن يكون عدد كبير من الحالات غير مشخص. تتسم بأعراض متنوعة تُصيب الجهاز الهضمي والأطراف بشكل خاص. ساعد الفحص العائلي في تقليص تأخر التشخيص، لكن غياب العلاج النوعي لا يزال عقبة كبيرة أمام التكفل الأمثل. توصي هذه الدراسة بضرورة إدراج العلاجات النوعية ضمن المنظومة الصحية، ووضع بروتوكولات وطنية للتكفل، وتوسيع برامج الفحص العائلي، مع تعزيز التكوين المهني للمهنيين الصحيين وتنقيف المرضى.

Bibliographie

1. Dagiral E, Peerbaye A. La construction et la diffusion de l'information sur les maladies rares. In: Romeyer H, éditeur. *La santé dans l'espace public*. Rennes: Presses de l'École des Hautes Études en Santé Publique; 2010. p. 149–58.
2. Ministère de la Santé, Algérie. Recommandations algériennes relatives au diagnostic et à la prise en charge de l'angio-œdème héréditaire par déficit en C1 inhibiteur. 2024.
3. Haute Autorité de la Santé, Algérie. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). 2023.
4. Bouillet L, Boccon-Gibod I. L'angio-œdème héréditaire en question. CHU de Grenoble: Centre de Référence National des Angio-œdèmes (CREAK), Clinique universitaire de médecine interne; 2021.
5. CREAK – Centre de Référence des Angio-œdèmes. Angio-œdème héréditaire: diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant – Synthèse à destination du médecin traitant. Filière MARIH; 2022.
6. Javaud N. *Angio-œdème bradykinique et médecine d'urgence: vers une optimisation des stratégies de prise en charge* [thèse de santé publique]. Université Sorbonne Paris Cité; 2016.
7. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema. *Lancet*. 2012;379(9814):474–81.
8. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. Les angio-œdèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. CHU de Grenoble: Centre de Référence CREAK; 2020.
9. Bouillet L. L'angio-œdème héréditaire: une révolution thérapeutique. CHU de Grenoble: Centre de Référence des Angio-œdèmes (CREAK); 2021.
10. Djenouhat K, Massoudi H. Recommandations algériennes relatives au diagnostic et à la prise en charge de l'angio-œdème héréditaire par déficit en C1-INH. Société Algérienne d'Immunologie; 2024 May 21.
11. Wong JCY, Betschel S, Conroy M, et al. Hereditary angioedema: Diagnostic and management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2804–15.
12. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: Diagnosis and therapy. *Am J Med*. 2006;119(12):1138–44.
13. Veronez LC, Giannetti AV, Prematta M, Zanichelli A, Wu MA, Caballero T, et al. Global prevalence of hereditary angioedema: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2025;80(4):1073–85. doi:10.1111/all.16046.
14. Grumach AS, Valle SO, Toledo E, et al. Angioedema without wheals: How to diagnose and treat an enigmatic disease. *Front Immunol*. 2021;12:785736. doi:10.3389/fimmu.2022.785736.
15. Gonzalez Chiappe S, Bouillet L, Fain O, et al. Prévalence de l'angio-œdème héréditaire de types 1 et 2 à Paris en 2016 (étude EPI-AOH75). *Rev Med Interne*. 2018;39(Suppl 1):A110–A111.

Les annexes

Annexe 01 : Les critères de diagnostic de l'AOH

Le diagnostic est obtenu avec un critère clinique et un critère biologique. Lorsque le critère clinique est l'histoire familiale, l'individu est un porteur asymptomatique de l'angio-œdème héréditaire.

Critères cliniques :

- Angio-œdème sous-cutané récurrent non-pitting, non prurigineux, non érythémateux et auto-limité, durant habituellement plus de 12 heures sans urticaire majeur
- Douleur abdominale récurrente et inexplicée (souvent accompagnée de vomissements et de diarrhée), qui se résout spontanément en 24 à 72 heures
- Œdème récurrent oral, pharyngé ou laryngé
- Histoire familiale documentée d'angio-œdème héréditaire

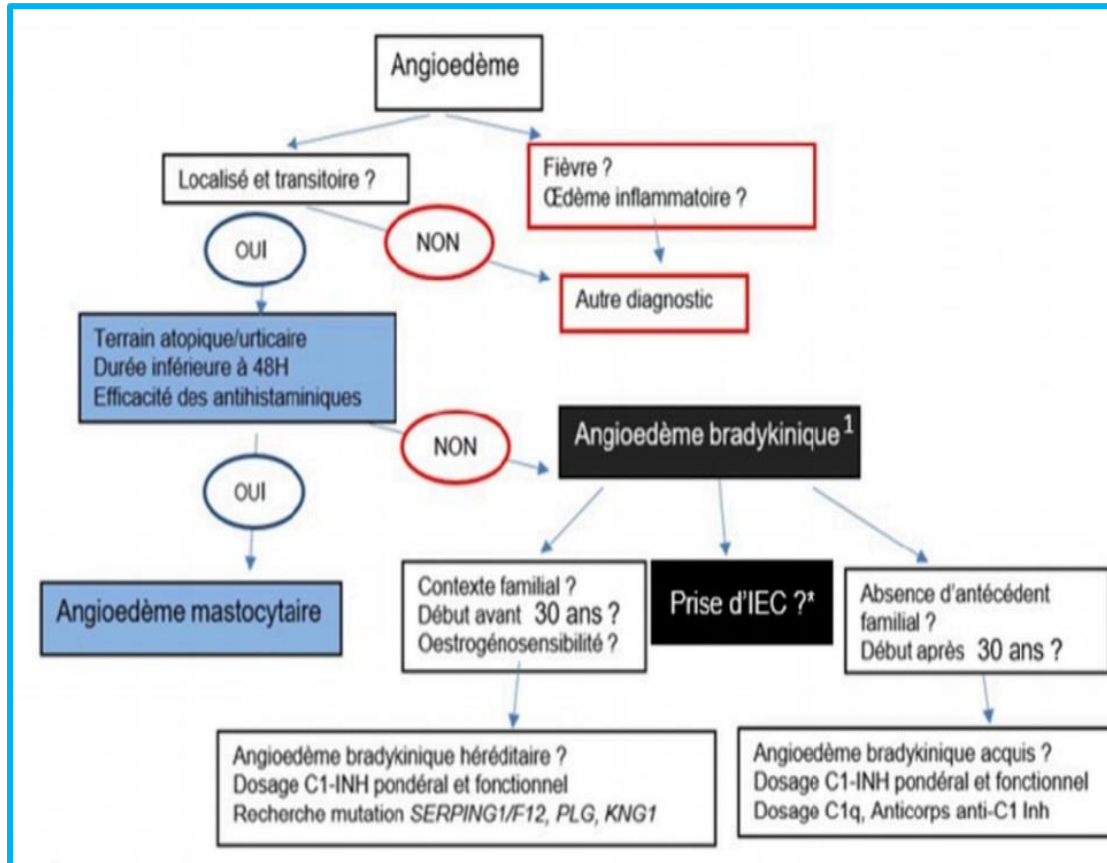
Critères biologiques :

- Concentrations antigéniques de l'inhibiteur de C1 < 50 % des valeurs normales obtenues à deux reprises distinctes après l'âge d'un an
- Niveaux fonctionnels de l'inhibiteur de C1 < 50 % (dosage chromogénique) ou < 84 % (dosage ELISA ; les intervalles de référence locaux peuvent varier) des valeurs normales obtenues à deux reprises distinctes après l'âge d'un an^{39,41}
- Mutation du gène de l'inhibiteur de C1 qui modifie la synthèse ou la fonction de la protéine

Annexe 02 : La classification des angio-œdèmes bradykiniques

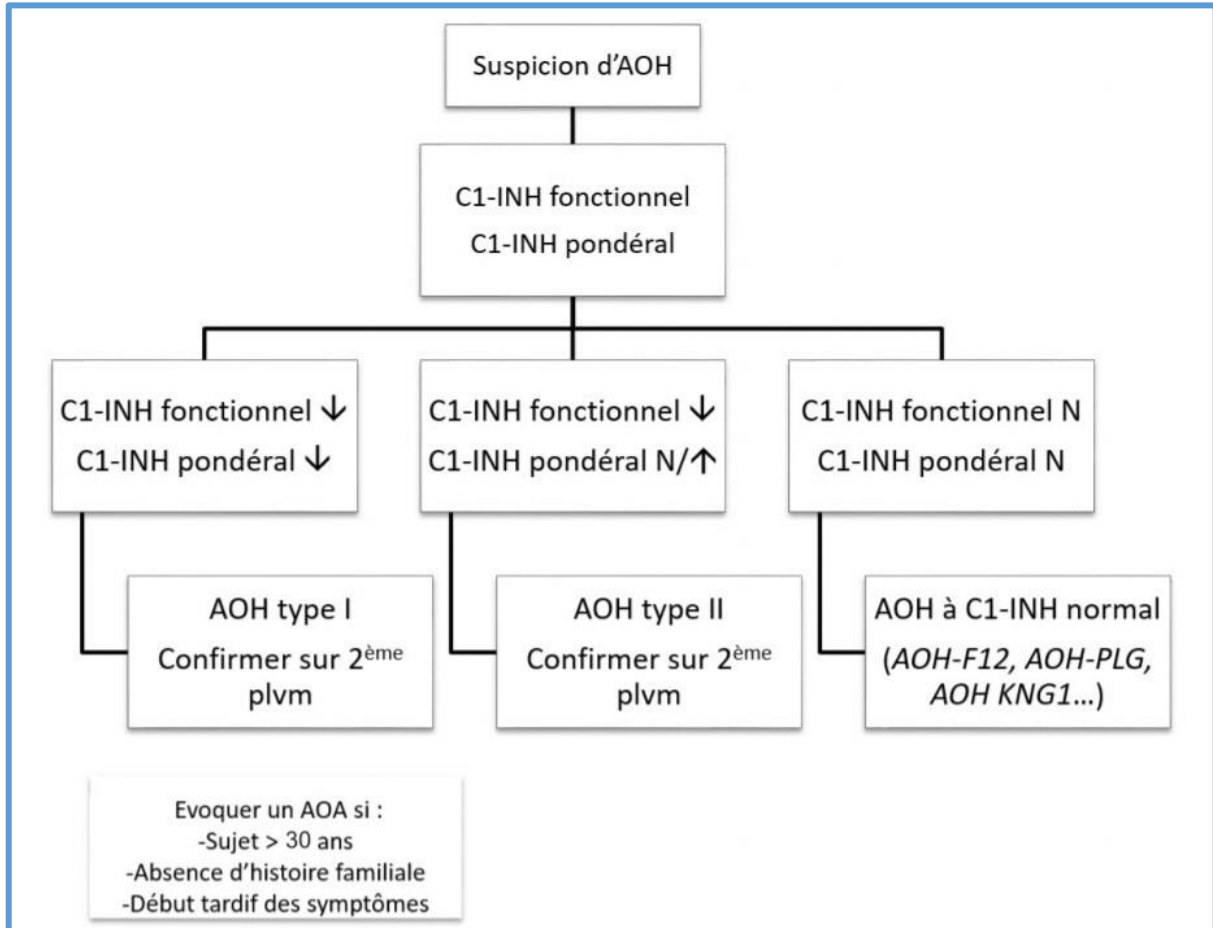
	C1-INH pondéral	C1-INH fonctionnel	C1q	Anticorps anti C1-INH	Variant causal
AOH type 1	Bas	bas	normal	Absent	Serping1 Non retrouvé de 5 à 10
AOH type2	Normal	Bas	Normal ou bas	Absent	Serping1
AOH à C-1INH normal	Normal	Normal	Normal	Absent	Facteur12 (f12) Plasminogène (PLG) Kininogène (KNG1) Non retrouvé
AO acquis Médicamenteux	Normal	Normal	Normal	Absent	Absent ou bas
AO par déficit acquis en C1-INH non médicamenteux	Bas	Bas	Bas	Présent environ 50 des cas	Absent

Annexe 03 : Démarche diagnostique devant un angioœdème



Annexe 04 : Démarche diagnostique biologique en cas de suspicion

D'AOH



Annexe 05 : Les examens à réaliser pour le diagnostic d'AOH

	Examens indispensables	Examens en fonction du contexte ou d'intérêt discuté	Examens inutiles ou dangereux
Diagnostic Pendant la crise	Aucun	Ecographie abdominale ou scanner abdominal en cas de doute sur une crise abdominale	Nasofibroscopie en cas de doute sur une crise des voies aériennes supérieures Dosage de C1-INH en crise Exploration du métabolisme de la bradykinine
Diagnostic hors la crise	C1-INH pondéral et fonctionnel Recherche de variant pathogène (Génétiquemoléculaire)	Dosage de C4 Dosage du C1q Recherche des anticorps anti -C1-INH	Dosage du C3 et du CH50

Annexe 06 : Lesdiagnostic différentielsd’AOH

	Diagnostics fréquents ou graves	Autres diagnostics
Œdèmes localisés à la face		
Causes infectieuses	Erysipèle, cellulite faciale, abcès odontogène	Herpès ou zona /parvovirus19 Mononucléose infectieuse /trichinose Trypanosomiase américaine
Causes vasculaires	Syndrome cave supérieur Thrombose du sinus veineux	Malformations lymphatiques kystiques
Causes granulomateuses	Sarcoïdose	Granulomatoses oro-faciales : Syndrome de Melkersson-Rosenthal Chéilite granulomateuse de Meischer
Causes dermatologiques	Dermatomyosite Lupus érythémateux DRESS-syndrome	Syndrome du Morbihan Scléroedème de Buschke Eczéma de contact
Causes diverses	Syndrome néphrotique Parotidite/ Sinusite Emphysème sous cutané	Dacryocystite Ophtalmopathie basedowienne Floppy eyelid Syndrome des SAS appareillés Syndrome de Münchhausen (Kelly Jenner challenge)
Œdème de la lèvre :isolés, ils ne sont pas évocateurs d’angio-œdèmes bradykiniques		
	Reflux gastro -œsophagien Syndrome d’apnée du sommeil	Prises de toxique (cannabis,cocaïne,alcool) Urticaire profonde inductible
Œdème laryngé		
	Laryngite infectieuse post intubation	Adduction paradoxale des cordes vocales Cordite vasculaire
Œdème des membres		
Causes vasculaires	Lymphœdème Thrombose veineuse	Malformation lymphoïde kystique
Causes infectieuses	Dermohypodermite	Filariose /envenimations
Causes	Polyarthrite /ténosynovite	Syndrome RS3PE /

rhumatologiques		Scléromyxoedème Fasciite à éosinophiles de Schulmann Pseudo érysipèle (TRAPS syndrome)
------------------------	--	--



Douleurs abdominales		
	Syndrome sub-occlusif Causes chirurgicales Syndrome de l'intestin irritable Endométriose Kystes fonctionnels de l'ovaire Subtorsion ovarienne Chez l'enfant : Invagination intestinale aiguë Adénite mésentérique	Fièvre méditerranéenne familiale Sevrage en cannabis Porphyrie aiguë intermittente Saturnisme Insuffisance surrénalienne aiguë

Annexe 07 : Tableau comparatif entre l'AOH et l'angio-œdème
mastocytaire

	Angio-œdème mastocytaire	Angio-œdème bradykinique
Fréquence	Plus de 90	Moins de 1
Signes d'anaphylaxie (bronchospasme, malaise, hypotension)	Possible	Non
Terrain atopique et urticaire superficielle	Présent mais non constant	Absent
Atteinte de la face	Oui	Oui
Douleurs abdominales intenses pendant 48 à 72 h ou syndrome sub -occlusif	Non	Oui
Durée de l'angio-œdème	Quelques heures à 72 h	2 -5jours
Efficacité des antihistaminiques au long cours à dose optimale	Oui	Non

Annexe 08 : La conduite à tenir en cas de crise

Conduite à tenir en cas de crise



Crise sévère ou modérée



Qu'est-ce-qu'une crise sévère ?



Tout crise ORL

Toute crise touchant la face

Tout crise abdominale avec EVA sup à 5

Annexe 09 :La conduite à tenir en cas de crise sévère

Conduite à tenir en cas de crise sévère

- 30mg d'Ictibant en sous cutané
- 20 UI /kg de concentré de C1-INH en IVL
- Acide tranexamique : 1-2g toutes les 4 h per os pendant 48h
- Thérapeutiques non spécifique : anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques

Annexe 10 :La conduite à tenir en cas de crise non sévère

Conduite à tenir en cas de crise non sévère

- ACIDE TRANEXAMIQUE : 1-2g toutes les 4 h per os pendant 48h
- Thérapeutiques non spécifique : anxiolytiques, antalgiques, antispasmodiques

Annexe 11 :Les critères d'indication d'un traitement du fond

Indication pour l'administration d'un traitement du fond dans l'AOH :

- Un épisode sévère ou plus par mois
- Limité ou gêné à cause de la maladie dans plus de 5 jours / mois
- Historique d'œdème laryngé
- Absence de traitement spécifique d'urgence à proximité

Annexe 12 :Posologie de l'Ictibant pour l'enfant

Poids	Dose (volume à injecter)
12-25 kg	10 mg (1ml)
26-40 kg	15 mg (1.5ml)
41-50 kg	20 mg (2ml)
Plus de 50kg	30mg(3ml)

Annexe 13 : Les progestatifs autorisés pour la contraception chez les femmes atteints d'AOH

Classe	Progestatif	Nom commercial	Posologie
Norstéroïdes microprogestatif	levonorgestrel	Microval	1cp/jour en continu (30ug)
Norstéroïdes microprogestatif	Désogestrel	Cerazette/ /Désogestrel/ Elfasette/Optimizette /Antigone	1cp/jour en continu (75ug)
Microprogestatif	Drospirénone	Slinda	4mg / jour 24/28 jours (4cps placebo)
Implant	3 céto-desogestrel	Nexplanon	1 implant /3ans
IUD norgestrel	Lévonorgestrel	Mirena/Jaydess/Kyleena/ Donasert	1DIU / 5 ou 3ans
Injectable	medroxy progesterone acetate	Depo provera	1injection / 3mois
Les macroprogestatifs			
Ne sont pas recommandés comme traitement de l'AOH du fait du risque de méningiome			
Pregnanes	Chloramadione acetate	Lutéran /chlormadione	10mg / jour en continu ou 21j/28
	Cyprotérone acetate	Androcur /cyproterone	Attention anti androgène Risque d'aggravation de l'AOH
	Medrogestone	Colprone 5	10mg / jour en continu ou 28j/28
Norpregnanes	Nomegestrol acetate	Lutényl	5mg/jour en continu ou 21j/28
	Promegestone	Surgestone	500 ug /jour en continu ou 21j/28
Mixte	Dienogest	Visanne Indiqué en endométriose	Attention antiandrogène Risque d'aggravation de l'AOH

Annexe 14 : Les modalités thérapeutiques selon les terrains et les indications

TERRIN	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie à court terme
Hommes	Ictibant Concentrés de C1-INH	Bérotalstat Lanadelumab Danazol Concentrés de C1-INH Acide tranexamique	Concentrés de C1-INH
Femmes	Ictibant Concentrés de C1-INH	Bérotalstat Lanadelumab Concentrés de C1-INH Acide tranexamique	Concentrés de C1-INH
Femmes enceintes	Concentrés de C1-INH	Concentrés de C1-INH Acide tranexamique	Concentrés de C1-INH
Enfants	Ictibant si plus de 2 ans et 12 kg Concentrés de C1-INH si moins de 2 ans	Avant 12ans : Lanadelumab Concentrés de C1-INH Après 12 ans : Bérotalstat plus de 40 kg Lanadelumab (Quel quesoit le poids) Concentrés de C1-INH	Concentrés de C1-INH

Annexe 15: Tableau des indications et posologies en pédiatrie

Médicament	Indication	Posologie	Voie d'administration
Concentré de C1-INH BERINERT 500 UI	Traitement de la crise aigüe Prévention avant intervention	20ui/kg dans les 6h qui précèdent Tout flacon entamé doit être utilisé.	Intraveineux
Concentré de C1-INH CINRYZE 500UI	Traitement de la crise aigüe (≥ 2ans) Prévention de L'intervention (≥ 2ans) Traitement de fond (≥ 6ans)	20ui/kg Tout flacon entamé doit être utilisé 20ui/kg Tout flacon entamé doit être utilisé 500ui tous les 3 à 4 jours (intervalle à adapter selon la réponse)	Intraveineux
Ictibant FIRAZYR Serignepré remplie 30mg/3ml	Traitement de la crise aigüe (≥ 2ans)	12 à 25kg : 10mg (=1ml) 26à40kg :15mg (=1.5ml) 41à50kg :20mg (=2ml) Plus de 50kg :30mg (=3ml)	Sous cutané Serigne pré remplie non graduée +1aiguille+kit de transfert +instructions d'utilisation
Lanadelumab TAKHZYRO	Traitement préventif des crises récurrentes AOH ≥ 2ans et < 12 ans ≥ 12 ans ou ≥ 40 kg	10 à 20 Kg : 150 mg toutes les 4 semaines (dose initiale) 21 à 40 kg : 150 mg toutes les 2 semaines (dose initiale) >40 Kg : 300 mg toutes les 2 semaines (dose initiale)	Sous cutané
Bérotalstat ORLADEYO	Traitement préventif des crises récurrentes AOH type I ou II (> 12 ans et > 40 kg)	Une gélule à 150 mg/jour	Voie orale

Annexe 16 : Examens à réaliser pour le suivi d'un AOH

Traitement	Visite initiale	Visite a 06 mois	Visite annuelle
Androgènes	Poids Pression artérielle Absence d'ATCD de thrombose Echographie abdominale NFS ASAT/ALAT/PAL / GGT /Bilirubine Exploration des anomalies lipidiques Glycémie à jeun	Signes de virilisation Poids Pression artérielle NFS ASAT/ALAT /PAL/GGT Bilirubine Exploration des anomalies lipidiques Glycémie à jeun	Signes de virilisation Poids Pression artérielle Echographie abdominale NFS ASAT/ALAT/GGT/PAL Bilirubine Exploration des anomalies lipidiques
Antifibrinolytiques	Absence d'ATCD de thrombose	Absence de thrombose	Absence de thrombose
Lanadelumab	ASAT/ALAT/GGT/PAL /Bilirubine TP / TCA	/	ASAT/ALAT
Bérotalstat	ECG ASAT/ALAT GGT/PAL/ Bilirubine Créatininémie	/	ASAT/ALAT Créatininémie

Annexe 17 :Fiche technique de l'AOH

Service de Medecine interneL'encadrant :Dr BENMEDOUINI .F

L'interne : BRIKI AYA SAMAH

LA FICHE DE RECEUIL D' INFORMATION POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'AOH

La date : / /

LES INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES :

Le Nom : le prénom :.....

La date de naissance :...../...../..... l'age :.....ans

Le sexe : masculin féminin

L'adresse:.....

La wilaya :.....

Email :.....le numéro de téléphone :.....

La situation familiale : marié célibataire divorcé autre

Scolarité :.....le niveau scolaire :.....

L'origine démograpique : rural urbain

LES ANTECADENTS DU PATIENT :

PERSONNELS /PHYSIOLOGIQUES :

Patient Vacciné: oui non

La contraception chez la femme : oui non

La taille :.....m le poids :.....kg IMC :.....kg /m²

PERSONNELS /PATHOLOGIQUES :

MEDICAUX :

.....depuissous

.....depuissous

CHIRURGICAUX :

.....opéré le :.....

.....opéré le :.....

FAMILIAUX :

Père :.....

Frère:

Mère :.....

Enfants :

ATCD D'AOH DANS LA FAMILLE : OUI NON

Diagnostiqué depuis :.....

LA FICHE DE RECEUIL D'INFORMATION POUR LES PATIENTS

ATTEINTS D'AOH

LE PROFIL CLINIQUE :

La date du 1er symptôme :L'âge d'apparition du 1er symptôme :

La date du diagnostic :

Le délai du diagnostic :

La localisation des crises :

Œdème de visage : oui non

Œdème des organes génitaux : oui non

Œdème des extrémités : oui non

Œdème laryngé /la langue : oui non

Une douleur abdominale : oui non

Le caractère localisé : oui non

Le caractère transitoire : oui non

D'autres symptômes souvent associés :

La Sensation de tiraillement : oui non

La Sensation de tension douloureuse : oui non

Un Rash réticulé non prurigineux : oui non

Nausée / vomissement : oui non

La Notion d'asphyxie : oui non

Un malaise hypotensif : oui non

Une invagination intestinale aiguë : oui non

Une diarrhée : oui non

Une hémococoncentration : oui non

La Notion d'ascite : oui non

La fréquence des crises :

Peu fréquente (< 3 crises par an.)

Fréquente (4 à 12 crises par an.)

Très fréquente (> 12 crises par an.)

La gravité des crises :

Crises légères (Gonflement mineur, peu ou pas d'impact sur la vie quotidienne).

Crises modérées (Impact significatif, mais pas de danger immédiat pour la vie.)

Crises sévères (Risque vital (surtout en cas d'œdème laryngé), nécessitant une prise en charge d'urgence.)

-L'alération de la qualité de vie : oui non

LA FICHE DE RECEUIL D'INFORMATION POUR LES PATIENTS

ATTEINTS D'AOH

LES INFORMATIONS DIAGNOSTICS:

La confirmation du diagnostic :

- Déficit en C1-INH
- Un test génétique
- Autres :

Le sous - type d'AOH :

- AOH type 1 (faible taux de C1-INH)
- AOH type 2 (taux normal de C1-INH mais dysfonctionnel)
- AOH type 3 (avec C1-INH normal)

LES FACTEURS DECLENCHANTS :

- Les microtraumatismes
- Les soins dentaires
- Intervention chirurgicale
- Les émotions positives ou négatives
- Les infections
- Une Prise médicamenteuse (œstrogènes, IEC, lesthrombolytiques)
- Un changement hormonal (grossesse, menstruation)
- Autres :

LE PROFIL BIOLOGIQUE :

Dosage du C1-INH : diminué normal

Dosage du C1q : diminué normal

Dosage du C4 : diminué normal

Le test génétique : positive négatif

Autre :

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

La gestion de crises : icatibant (firazyr)

Concentré de C1-INH (berinert, cinryze)

Autre :

Le traitement prophylactique : oui non

Type de prophylaxie : androgènes (danazol)

Antifibrinolytiques (acide tanexamique)

Prophylaxie par C1-INH

Autres :

LA FICHE DE RECEUIL D' INFORMATION POUR LES PATIENTS

ATTEINTS D'AOH

La satisfaction du traitement :

- Très satisfait
- Satisfait
- Neutre
- Insatisfait

Le délai de cette PEC :

Les complications : oui non

Si oui c'est quoi comme complication ?

.....
.....
.....

LE PROFIL EVOLUTIF :

Une évolution favorable : oui non

Le Changement de la fréquence des crises : augmentée
 Diminué
 Pas de changement

Hospitalisation : aucune
 1 à 3
 3 à 5
 Plus de 5

La récurrence : oui non

L'impact sur la qualité de vie : Minimal
 Modéré
 Significatif

LE QUESTIONNAIRE DU BIEN ETRE INDIVIDUEL : LE SF -36

Le **SF-36 (Short Form Health Survey)** est un questionnaire standardisé souvent utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé. Il contient 36 questions réparties en huit dimensions principales de la santé.

Questionnaire SF-36:avant et après traitement

Veuillez lire chaque question attentivement et sélectionner la réponse qui correspond le mieux à votre situation actuelle.

1. Activités physiques (fonctionnement physique):

2. Dans quelle mesure votre santé actuelle vous limite-t-elle pour effectuer les activités suivantes? (Cochez une case par ligne)

Activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Activités intenses (courir, soulever des objets lourds, faire du sport intense)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Activités modérées (déplacer une table, passer l'aspirateur, marcher plusieurs kilomètres)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Soulever ou porter des sacs de courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Monter plusieurs étages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Monter un étage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Se pencher, s'agenouiller ou s'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Marcher plus de 1 kilomètre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Marcher quelques dizaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Se laver et s'habiller seul(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Limitations dues à l'état émotionnel

Durant les 4 dernières semaines, avez-vous rencontré des difficultés au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes émotionnels? (Cochez une case par ligne)

Difficultés rencontré	Oui	Non
a. Réduction du temps consacré au travail ou aux activités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Réalisation des tâches moins soigneusement que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Vitalité (énergie et fatigue)

Durant les 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e)...? (Cochez une case par ligne)

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Plein(e) d'énergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Fatigué(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Fonctionnement social

Durant les 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre santé physique ou vos problèmes émotionnels ont-ils interféré avec vos activités sociales normales (telles que rendre visite à des amis, à de la famille)? (Cochez une case)

- Pas du tout
- Un peu
- Moyennement
- Beaucoup
- Enormément

6. Fonctionnement émotionnel (Bien-être émotionnel)

Durant les 4 dernières semaines, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e)...? (Cochez une case par ligne)

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Calme et serein(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Déprimé(e) ou très triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Heureux/heureuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Limitations dues à la santé physique

Durant les 4 dernières semaines, à cause de votre état de santé physique, avez-vous...? (Cochez une case par ligne)

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduit votre temps consacré au travail ou à vos activités quotidiennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Réalisé moins de tâches que vous n'auriez souhaité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

L'interprétation de notre sf -36:

Annexe 18 : L'interprétation du SF-36

Chaque réponse du SF-36 est convertie en un score selon une échelle de 0 à 100, où 100 indique une meilleure qualité de vie. Les résultats sont ensuite regroupés dans les 8 dimensions principales :

1. Fonctionnement physique
2. Limitations physiques
3. Douleur
4. Santé générale
5. Vitalité
6. Fonctionnement social
7. Fonctionnement émotionnel
8. Santé mentale

Ces scores permettent de quantifier la qualité de vie des patients dans plusieurs aspects importants, ce qui peut être utile pour évaluer l'impact de maladies chroniques, comme la maladie de Gaucher, sur la santé globale des patients.

Étapes d'interprétation des résultats du SF-36 :

1. **Conversion des réponses en scores bruts** : Chaque réponse est codée avec une valeur numérique allant de 0 à 100. Un score de 100 représente le meilleur état de santé possible, tandis que 0 représente le pire état.
2. **Calcul des scores de chaque dimension** : Les 36 questions du SF-36 sont réparties en 8 dimensions principales de la santé. Le score de chaque dimension est calculé en prenant la moyenne des valeurs des réponses correspondantes. Voici les dimensions et les questions associées :
 - **Fonctionnement physique** (10 items) : Q1 (a-j)
 - **Limitations dues à la santé physique** (4 items) : Q7 (a-b)
 - **Limitations dues à des problèmes émotionnels** (3 items) : Q2 (a-b)
 - **Douleur** (2 items) : Q3 (a-b)
 - **Perception de la santé générale** (5 items) : Q8
 - **Vitalité (énergie/fatigue)** (4 items) : Q4 (a-b)
 - **Fonctionnement social** (2 items) : Q5
 - **Santé mentale** (5 items) : Q6 (a-c)
3. **Interprétation des scores individuels (0-100)** :
 - **0 à 20** : Santé très mauvaise ou impact majeur de la maladie sur la dimension évaluée.
 - **21 à 40** : Santé mauvaise ou impact modéré à élevé de la maladie.
 - **41 à 60** : Santé moyenne, avec un impact modéré des symptômes ou de la maladie sur la dimension.
 - **61 à 80** : Bonne santé, avec peu d'impact ou des symptômes contrôlés.

- **81 à 100** : Très bonne santé, peu ou pas de limitation dans cette dimension.

Détail des 8 dimensions et des seuils spécifiques :

1. Fonctionnement physique (Physical functioning)

- Score élevé (81-100) : Capacité à réaliser des activités physiques intenses et modérées sans limitations.
- Score moyen (41-60) : Certaines limitations dans les activités physiques modérées, mais capacités préservées pour des tâches plus légères.
- Score faible (0-20) : Incapacité à effectuer la plupart des tâches physiques, besoin d'assistance pour les activités quotidiennes.

2. Limitations dues à la santé physique (Rôle limitations due to physical health)

- Score élevé (81-100) : Aucune ou très légère limitation dans les rôles physiques au travail ou dans les activités quotidiennes.
- Score moyen (41-60) : Réduction de la capacité à accomplir les tâches physiques, mais avec des possibilités d'adaptation.
- Score faible (0-20) : Limitations importantes, besoin d'assistance pour accomplir les tâches de la vie quotidienne.

3. Douleur (Bodily pain)

- Score élevé (81-100) : Absence ou faible niveau de douleur ressentie dans la vie quotidienne.
- Score moyen (41-60) : Douleur modérée, qui peut gêner certaines activités quotidiennes mais reste gérable.
- Score faible (0-20) : Douleur intense, qui impacte fortement la qualité de vie et les capacités physiques.

4. Perception de la santé générale (General health)

- Score élevé (81-100) : Perception d'une très bonne santé globale.
- Score moyen (41-60) : Perception d'une santé globalement satisfaisante, mais quelques problèmes de santé.
- Score faible (0-20) : Perception d'une mauvaise santé générale avec un impact significatif sur la qualité de vie.

5. Vitalité (Vitality, énergie/fatigue)

- Score élevé (81-100) : Sensation constante d'énergie, fatigue rare ou absente.
- Score moyen (41-60) : Fatigue modérée, mais encore assez d'énergie pour effectuer les activités habituelles.

- Score faible (0-20) : Fatigue fréquente, faibles niveaux d'énergie, impact sur les activités quotidiennes.

6. Fonctionnement social (Social functioning)

- Score élevé (81-100) : Pas ou peu d'impact des problèmes de santé sur la vie sociale.
- Score moyen (41-60) : Impact modéré des problèmes de santé sur la capacité à interagir socialement.
- Score faible (0-20) : Problèmes de santé ayant un impact majeur sur la vie sociale, interactions très limitées.

7. Fonctionnement émotionnel (Role limitations due to emotional problems)

- Score élevé (81-100) : Aucune limitation émotionnelle dans les activités quotidiennes.
- Score moyen (41-60) : Problèmes émotionnels modérés, impactant certaines activités quotidiennes.
- Score faible (0-20) : Problèmes émotionnels sévères, impactant fortement les activités quotidiennes.

8. Santé mentale (Mental health)

- Score élevé (81-100) : Sentiment constant de bien-être, absence d'anxiété ou de dépression.
- Score moyen (41-60) : État mental modéré, avec des épisodes occasionnels d'anxiété ou de tristesse.
- Score faible (0-20) : Santé mentale fragile, avec de fréquents épisodes d'anxiété, de dépression ou de stress.

Interprétation globale

En utilisant les scores des 8 dimensions, vous pouvez avoir une vue d'ensemble de la qualité de vie du patient. Un score élevé dans toutes les dimensions indique une qualité de vie satisfaisante, tandis qu'un score faible dans plusieurs domaines peut suggérer un impact significatif de la maladie sur la vie du patient.

Comment scorer les items et calculer le score final

Pour **scorer les items** du **SF-36** et les convertir en un score de 0 à 100, chaque réponse doit être transformée en un score à l'aide d'une méthode de normalisation. Voici une explication étape par étape pour le calcul des scores de chaque dimension.

Étape 1 : Convertir les réponses en scores bruts

Le SF-36 contient des questions à choix multiples avec des échelles de réponses. Chaque réponse a une valeur brute, et cette valeur brute est ensuite convertie en un score allant de 0 (mauvaise santé) à 100 (excellente santé).

Exemples de questions et leur codage :

1. **Questions sur le fonctionnement physique (Physical functioning) :**
(Questions Q1 a à j)
 - Oui, beaucoup limité(e) = 0
 - Oui, un peu limité(e) = 50
 - Non, pas du tout limité(e) = 100
2. **Questions sur les limitations dues à la santé physique (Rôle limitations due to physical health) :**
(Questions Q7 a à b)
 - Oui = 0
 - Non = 100
3. **Questions sur la douleur (Bodily pain) :**
(Questions Q3 a à b)
 - Très intense = 0
 - Assez intense = 20
 - Modérée = 40
 - Légère = 60
 - Très légère = 80
 - Pas du tout = 100
4. **Questions sur la vitalité (Vitality, énergie/fatigue) :**
(Questions Q4 a à b)
 - Tout le temps = 0
 - La plupart du temps = 20
 - Assez souvent = 40
 - Parfois = 60
 - Rarement = 80
 - Jamais = 100
5. **Questions sur la santé mentale (Mental health) :**
(Questions Q6 a à c)
 - Tout le temps = 0
 - La plupart du temps = 20
 - Assez souvent = 40
 - Parfois = 60
 - Rarement = 80
 - Jamais = 100

6. Limitations dues aux problèmes émotionnels (Role-Emotional)

Cette dimension évalue comment les problèmes émotionnels affectent la capacité à travailler ou à accomplir les activités quotidiennes. Elle est basée sur les réponses aux questions relatives à la réduction du temps consacré au travail, à la réduction de la qualité du travail et à la diminution de l'efficacité au travail en raison de problèmes émotionnels.

Questions concernées :

- Q2 (a-b)

Options de réponse :

- **Oui** (impact émotionnel présent) = 0
- **Non** (pas d'impact) = 100

Scoring :

- Pour chaque réponse, vous attribuez 0 (Oui) ou 100 (Non).
- **Formule :**

$$\text{Score} = \frac{\sum \{\text{valeurs des réponses}\}}{\text{nombre total de questions}}$$

- Si les réponses sont toutes "Non" (donc pas de limitation émotionnelle), le score final sera 100. Si toutes sont "Oui", le score final sera 0.

Exemple :

Si un patient répond "Non" pour Q2a et "Oui" pour Q2b, le score sera :

$$\text{Score} = \frac{100 + 0}{2} = 50$$

7. Perception de la santé générale (General Health)

Cette dimension mesure comment le patient perçoit son état de santé général. Elle inclut des questions sur l'état de santé actuel et sur la prévision de la dégradation de cet état.

Questions concernées :

- Q8 (a-e)

Options de réponse pour chaque question :

- **Mauvaise** = 0
- **Moyenne** = 25
- **Bonne** = 50
- **Très bonne** = 75
- **Excellente** = 100

Scoring :

- Attribuez une valeur de 0 à 100 pour chaque réponse.
- **Formule** :

Score de santé générale = $\frac{\sum \text{valeurs des réponses}}{\text{nombre total de questions}}$
Score de santé générale = $\frac{\sum \text{valeurs des réponses}}{\text{nombre total de questions}}$

Exemple :

Si un patient donne les réponses suivantes :

- Q8a : "Bonne" (50)
- Q8b : "Très bonne" (75)
- Q8c : "Moyenne" (25)
- Q8d : "Bonne" (50)
- Q8e : "Excellente" (100)

Le score final sera :

$$\text{Score} = \frac{50 + 75 + 25 + 50 + 100}{5} = 60$$

08. Fonctionnement social (Social Functioning)

Cette dimension mesure comment la santé physique ou émotionnelle affecte les interactions sociales normales, telles que rendre visite à des amis ou à de la famille.

Questions concernées :

- Q5

Options de réponse :

- **Très limité(e)** = 0

- **Modérément limité(e)** = 50
- **Légèrement limité(e)** = 75
- **Pas du tout limité(e)** = 100

Scoring :

- Attribuez une valeur de 0 à 100 pour la réponse.
- Comme cette dimension n'a qu'une seule question, le score correspond directement à la réponse donnée.

Exemple :

Si le patient répond "Modérément limité(e)" à la question Q5, le score pour le **fonctionnement social** serait :

Score=50 \text {Score} = 50 Score=50

Récapitulatif :

1. **Limitations dues aux problèmes émotionnels :**
 - Scoring : Moyenne des réponses (Oui = 0, Non = 100)
 - Score final : entre 0 et 100.
2. **Perception de la santé générale :**
 - Scoring : Moyenne des réponses (Mauvaise = 0, Moyenne = 25, Bonne = 50, Très bonne = 75, Excellente = 100)
 - Score final : entre 0 et 100.
3. **Fonctionnement social :**
 - Scoring : Score unique (Très limité(e) = 0, Modérément limité(e) = 50, Légèrement limité(e) = 75, Pas du tout limité(e) = 100)
 - Score final : entre 0 et 100.

Étape 2 : Calculer le score normalisé

Formule de normalisation :

Pour convertir une réponse brute en un score allant de 0 à 100, vous pouvez utiliser la formule suivante :

Score normalisé = $\frac{\text{valeur brute} - \text{minimum possible}}{\text{maximum possible} - \text{minimum possible}} \times 100$

Exemple pour une question sur la douleur (valeur brute de 2 sur une échelle de 1 à 6) :

- Minimum possible = 1
- Maximum possible = 6
- Valeur brute = 2

Score normalisé = $\frac{(2-1)}{(6-1)} \times 100 = 20$
 Score normalisé = $\frac{(6-1)}{(2-1)} \times 100 = 20$

Étape 3 : Moyenne des scores dans chaque dimension

Une fois que vous avez normalisé chaque réponse de 0 à 100, il faut calculer la moyenne des scores pour chaque dimension. Par Exemple :

- **Fonctionnement physique (10 items)** : Moyenne des scores des questions Q1 a-j.
- **Santé mentale (5 items)** : Moyenne des scores des questions Q6 a-c.

Chaque dimension a un score final de 0 à 100.

Étape 4 : Calculer le score final par dimension

Une fois toutes les questions d'une dimension scorées et normalisées, prenez la **moyenne des scores** pour obtenir un score global pour chaque dimension.

Exemple de calcul pour le fonctionnement physique :

Si vous avez les réponses suivantes pour les 10 questions (Q1 a-j) sur le fonctionnement physique :

- 100, 100, 50, 50, 0, 100, 100, 50, 100, 100

Le score de la dimension sera :

Score fonctionnement physique = $\frac{(100+100+50+50+0+100+100+50+100+100)}{10} = 75$
 Score fonctionnement physique = $\frac{(100 + 100 + 50 + 50 + 0 + 100 + 100 + 50 + 100 + 100)}{10} = 75$
 Score fonctionnement physique = $10(100+100+50+50+0+100+100+50+100+100) = 75$

Ce score indique que, globalement, le patient a un bon fonctionnement physique (75/100).

Étape 5 : Résumé des scores pour chaque dimension

- **Fonctionnement physique** : Moyenne des 10 questions sur les limitations physiques.
- **Limitations dues à la santé physique** : Moyenne des 4 questions sur les limitations dues à la santé physique.
- **Limitations dues aux problèmes émotionnels** : Moyenne des 3 questions.

- **Douleur** : Moyenne des 2 questions sur la douleur.
- **Perception de la santé générale** : Moyenne des 5 questions.
- **Vitalité** : Moyenne des 4 questions.
- **Fonctionnement social** : Moyenne des 2 questions.
- **Santé mentale** : Moyenne des 5 questions.

Annexe 18: Le consentement des patients

République algérienne démocratique et populaire



Université Amar Telidji de Laghouat

Faculté de Médecine

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Étude sur la prévalence et le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints d'angioœdème héréditaire à l'Hôpital Mixte de Laghouat

Coordonnées du Patient :

Nom : _____ Date de naissance : _____

Adresse : _____ Téléphone : _____

Adresse e-mail : _____

Cher(e) Patient(e),

Nous vous invitons à participer à une étude de recherche visant à mieux comprendre la prévalence et le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints d'angioœdème héréditaire. Cette étude est menée à l'Hôpital Mixte de Laghouat par notre équipe médicale.

Avant de décider si vous souhaitez ou non participer à cette étude, il est important que vous compreniez pourquoi cette recherche est menée et ce qu'elle implique pour vous. Nous vous prions de lire attentivement ce document et de poser toutes les questions que vous pourriez avoir avant de donner votre consentement.

Objectif de l'étude : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'angioœdème héréditaire dans notre région, ainsi que de mieux comprendre le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de cette maladie.

Déroulement de l'étude : Si vous acceptez de participer, votre dossier médical sera examiné, et certaines informations vous concernant seront recueillies, telles que : • Données cliniques (symptômes, antécédents médicaux) • Données biologiques (résultats d'analyses sanguines) • Données thérapeutiques (traitements reçus) • Évolution de votre état de santé Aucune procédure supplémentaire, à part votre suivi habituel, ne sera nécessaire.

Risques et avantages : Votre participation à cette étude n'entraîne aucun risque médical supplémentaire, car les informations recueillies proviennent de vos soins habituels. Il n'y a pas de bénéfice direct pour vous, mais les résultats de cette étude pourraient améliorer la compréhension et la prise en charge de l'angioœdème héréditaire dans l'avenir.

Confidentialité : Toutes les informations collectées au cours de cette étude resteront strictement confidentielles. Votre identité ne sera divulguée à aucune personne extérieure à l'étude. Les résultats de l'étude seront publiés de manière anonyme.

Participation volontaire : Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes libre de refuser de participer ou de retirer votre consentement à tout moment, sans aucune conséquence sur la qualité de votre prise en charge à l'hôpital.

Consentement : Je soussigné(e), _____, déclare avoir pris connaissance des informations ci-dessus, avoir eu l'opportunité de poser des questions, et comprendre les objectifs, le déroulement, les risques et les avantages de l'étude. J'accepte librement de participer à cette étude.

Nom du Patient : _____

Signature du Patient : _____

Date : _____

Nom de l'Investigateur Principal : _____

Signature de l'Investigateur : _____

Date : _____

Annexe 19: Le profil immunologique des patients

Les patients	Mutation génétique	Le dosage de C1-INH antigène	Le dosage de C4	Le type d AOH
Patient 01	Serping1	35 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH
Patient 02	Serping1	75 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH
Patient 03	Serping1	77 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH
Patient 04	Serping1	100 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH
Patient 05	Serping1	85 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH
Patient 06	Serping1	56 mg/l	Bas	AOH avec déficit en C1-INH