

Angioedème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge

Bradykinin-Mediated Angioedema and Emergency Medicine: Progress towards Optimising Treatment Strategies

N. Javaud · F. Adnet · O. Fain

Reçu le 26 mars 2016 ; accepté le 23 mai 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La morbidité et la mortalité des angioedèmes (AE) bradykiniques n'est pas négligeable. L'atteinte des voies aériennes supérieures est associée à un recours aux urgences puis à une admission en réanimation. L'œdème laryngé et la macroglossie sont plus fréquents chez les patients présentant un AE secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) que dans les formes héréditaires où les crises douloureuses abdominales sont plus fréquentes. L'atteinte laryngée et le caractère progressif de l'œdème sont des facteurs de risque d'hospitalisation lors des crises d'AE secondaire aux IEC. Les traitements médicamenteux spécifiques d'urgence comprennent principalement le concentré de C1-inhibiteur et l'icatibant. Ils doivent être administrés le plus tôt possible devant l'inefficacité des traitements antiallergiques. Un avis spécialisé, y compris en urgence, semble nécessaire à la bonne prise en charge des patients. Récemment, la prise en charge de ces patients a été bouleversée par le développement des liens entre médecins urgentistes et médecins référents du centre de référence des angioedèmes à kinines. Une filière de soins et une prise en charge multidisciplinaire anticipée est indispensable à la bonne prise en charge de ces

patients afin d'organiser la mise à disposition des traitements spécifiques d'urgence.

Mots clés Bradykinine · Angioedème héréditaire · Enzyme de conversion

Abstract Morbidity and mortality from bradykinin-mediated (BK) angioedema (AE) are considerable. If the upper respiratory tract is involved, this is associated with emergency treatment and admission to the intensive care department. Laryngeal oedema and macroglossia are more common in patients presenting with an AE as an effect of taking converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) than in hereditary forms, where abdominal pain is more common. Involvement of the larynx and the progressive nature of the oedema are risk factors for admission to hospital for an AE attack following a reaction to ACE inhibitors. Emergency-specific treatments primarily include a C1 inhibitor concentrate and icatibant. They must be administered as early as possible given that anti-allergy treatments are ineffective. Specialist advice, including in the emergency department, appears to be required for the appropriate care of patients. Treatment of these patients was recently changed, with the development of links between doctors specialising in emergency medicine and referring physicians at the bradykinin-mediated angioedema reference centre. An appropriate treatment pathway and multidisciplinary management are vital in providing the correct care for these patients, with a view to ensuring emergency-specific treatments are available.

Keywords Bradykinin · Hereditary angioedema · Converting enzyme

Introduction

Les angioedèmes (AE) bradykiniques (BK) sont caractérisés par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux

N. Javaud (✉)

Service des urgences, centre de référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Louis-Mourier, université de Paris-VII, F-92700 Colombes, France
e-mail : nicolas.javaud@aphp.fr

F. Adnet

Samu-Smur 93, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Avicenne, université Paris-XIII, F-93000 Bobigny, France

O. Fain

Service de médecine interne, DHU2B, centre de référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance publique-hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Antoine, université Paris-VI, F-75012 Paris, France

localisés et transitoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, du fait de l'atteinte laryngée [1-3]. Cette complication aiguë est souvent confondue à tort avec l'AE d'origine allergique, ce qui peut faire errer le diagnostic et la prise en charge spécifique. Les AE BK sont peu ou pas prurigineux sans urticaire, asymétriques et ne s'accompagnent pas de fièvre. Ils s'opposent aux AE histaminiques par leur physiopathologie et par leur prise en charge thérapeutique spécifique. Les AE BK sont soit héréditaires, soit acquis. Les formes héréditaires sont, soit avec déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) [type I ou type II], soit avec C1-INH normal et mutation FXII [4]. Les formes acquises sont médicamenteuses, AE secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou par déficit acquis en C1-INH [4]. Le risque de décès, en cas d'atteinte laryngée, est de 25 % en l'absence de traitement spécifique urgent [5]. Les autres atteintes graves sont les crises douloureuses abdominales responsables d'un syndrome subocclusif, voire plus rarement d'un choc hypovolémique [6,7]. Aucun examen biologique en urgence ne permet d'affirmer le diagnostic. Le dosage de la bradykinine n'est pas réalisable en pratique courante. L'exploration du complément et le dosage du C1-INH peuvent être réalisés, et les résultats reviendront à distance. Ainsi, le diagnostic, seulement clinique en urgence, est rendu difficile et parfois erroné, ce qui aboutit à une morbidité non négligeable. En effet, le traitement des crises graves (atteinte des voies aériennes supérieures, de la face et crise douloureuse abdominale avec EVA > 5) comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques, concentrés de C1-INH ou icatibant [4,8,9]. Ainsi, cette revue se focalise sur la prise en charge en urgence des AE BK, qu'ils soient héréditaires ou secondaires aux IEC, dans la composante médicamenteuse mais également interventionnelle.

Morbimortalité associée aux angioœdèmes bradykiniques

Morbimortalité liée à l'angioœdème héréditaire

L'angioœdème héréditaire (AEH) est une maladie rare. En Europe, la prévalence est de 1 à 50 pour 100 000 habitants [10]. La forme avec déficit en C1-INH est une maladie autosomique dominante, bien que 25 % des cas avec un déficit en C1-INH soient dus à une mutation spontanée chez des individus sans histoire familiale de la maladie [4,8]. Elle résulte d'une mutation du gène codant pour le C1-INH (gène *SERPING 1*) situé sur le chromosome 11 [8]. Les patients avec des niveaux plasmatiques diminués de C1-INH, pondéral et fonctionnel (en dessous de 50 % de la normale), ont un AEH de type I. Les patients avec des niveaux normaux de C1-INH pondéral mais des niveaux

diminués d'activité fonctionnelle ont un AEH de type II. Les patients avec une histoire familiale d'œdème et un niveau normal de C1-INH présentent soit une mutation du gène qui code pour le facteur XII (25 % des cas), soit une diminution de l'activité fonctionnelle du C1-INH sous estrogènes ou lors des grossesses [4].

La gravité des crises est très variable, même au sein d'une même famille. Un traumatisme, une infection, une extraction dentaire, un stress peuvent déclencher une crise aiguë d'AE. Le déficit en C1-INH n'augmente pas le risque de réaction allergique aux médicaments. Les traitements contre-indiqués chez les patients aux antécédents d'AEH sont les estrogènes, les IEC et les sartans, car ils peuvent déclencher des crises [8]. Souvent, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé [10]. Une étude prospective, observationnelle, multicentrique récente a montré que la plupart des patients avaient recours aux urgences, car ils étaient en rupture de traitement et qu'ils ne connaissaient pas l'autoadministration des traitements spécifiques d'urgence, alors même que le traitement à domicile par icatibant semblait pouvoir éviter l'hospitalisation [11].

L'œdème laryngé survient rarement par rapport aux crises douloureuses abdominales (ratio 1:54). Il touchait 61 (50 %) des 123 patients de l'étude de Bork et al. pendant les cinq années de suivi [2]. Dans cette étude, 10 % des patients présentaient une détresse respiratoire qui aboutissait à une intubation orotrachéale chez deux patients et à une cricothyrotomie chez les quatre autres patients. Un patient était décédé par asphyxie [2]. Toutefois, la mortalité par asphyxie chez les patients atteints d'AEH était élevée. Elle survenait chez 70 (33 %) des 214 patients décédés dans une étude de 728 patients atteints d'AEH avant l'ère des traitements spécifiques [12]. Les crises abdominales sont secondaires à un syndrome subocclusif et associent douleurs abdominales, nausées et vomissements. Les crises douloureuses sont fréquentes, durent 48 à 72 heures et se présentent parfois sous une forme pseudochirurgicale, parfois avec une ascite et plus rarement avec un état de choc hypovolémique [6,7] ; elles sont fréquentes. Dans une étude prospective de 1 085 crises aiguës d'AEH, 69 % étaient abdominales. Les crises touchaient la face dans 5 % des crises et le larynx dans 4 % des crises [13]. L'atteinte de la face et de la langue évoluent dans 30 % des cas vers un œdème laryngé si elles ne sont pas traitées. L'œdème laryngé et de la face restent associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'AEH motivant un recours aux urgences dans une étude prospective récemment publiée même si aucun patient de l'étude n'a nécessité un contrôle des voies aériennes supérieures du fait de la prise en charge précoce [11]. L'atteinte de la face (Fig. 1) reste responsable d'un impact socio-économique non négligeable compte tenu du caractère déformant de l'œdème. Les crises aiguës bénignes concernent les œdèmes des extrémités ainsi que les organes génitaux externes [14].



Fig. 1 Œdème de la face

Morbimortalité liée aux angioœdèmes liés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'incidence des AE sous IEC varie de 0,2 à 0,7 % après l'instauration du traitement [15–18]. Le risque d'AE sous sartans est moindre (0,25 %), mais 10 % des patients qui ont présenté un AE sous IEC font des AE sous sartans [19]. Compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus en France (six millions dont 29 % traités par IEC) [20], de diabétiques (trois millions dont 62 % traités par IEC ou sartans) [21] et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus en France [22], le nombre de cas potentiels d'AE secondaires aux IEC n'est pas négligeable. Le nombre de cas d'AE sous IEC a augmenté dans une étude observationnelle rétrospective sur cinq ans aux États-Unis. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 passages [23]. Le risque d'AE secondaires aux IEC est majoré chez les sujets noirs (OR = 3,88) [17]. Ce risque augmente également avec la prise concomitante d'inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (antidiabétiques oraux de la famille des gliptines) [24], d'inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus) [25]. Le diagnostic doit être évoqué chez tous les patients présentant un AE et traités par un IEC. Dans une étude prospective observationnelle aux États-Unis, l'AE survenait dans 53 % des cas dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement. L'AE survenait après un an de traitement dans 8 % des cas [17].

L'œdème laryngé survient chez 2 à 59 % des patients dans les études rétrospectives récentes d'AE secondaires aux IEC [1,15,16,23,26–28]. Dans une étude prospective multicentrique observationnelle récente, il survenait dans 24 % des 62 cas prospectivement rapportés [29] (Tableau 1). Ses conséquences en termes de morbidité ne sont pas négligeables. Il peut entraîner dans de rares cas le décès. La macroglossie est un symptôme fréquent dans ces mêmes études rétrospectives [1,15,16,23,26–28] et peut entraîner une morbidité non négligeable. Son incidence est de 44 % dans l'étude prospective récemment rapportée. La macroglossie peut rendre le contrôle des voies aériennes difficile, voire impossible sous laryngoscopie directe (Figs 2, 3) [29]. Elle peut également conduire à une obstruction des voies aériennes et au décès comme cela a été rapporté dans une

série autopsique de sept patients décédés par œdème majeur isolé de la langue sans œdème laryngé associé [30]. L'étude prospective, multicentrique, observationnelle, récemment publiée, retrouvait un taux d'admission hospitalière à partir des urgences élevé (42 %). Celui-ci était associé à deux facteurs indépendants, à savoir, l'atteinte laryngée et la progression de l'œdème à l'arrivée aux urgences (avec une incidence de 32 %). Celui-ci peut être très déformant (Fig. 4). Malgré la sévérité des cas rapportés, la réponse au traitement spécifique, concentré de C1-INH et icatibant, semble avoir été favorable dans l'étude qui n'était toutefois pas contrôlée [29].

Impact médicosocio-économique

Outre le problème médical aigu nécessitant un traitement spécifique en urgence, les crises aiguës d'AEH ont un coût économique significatif. Une étude observationnelle récente aux États-Unis a évalué le poids économique des crises aiguës d'AEH ainsi que celui du management à long terme. Dans cette étude sur 457 patients, le besoin fréquent d'intervention médicale lié aux crises était coûteux (21 339 dollars par patient et par an en moyenne), et l'interruption des activités quotidiennes, spécialement les arrêts de travail, conduisait à l'augmentation des coûts indirects (16 108 dollars par patient et par an en moyenne). Les coûts annuels augmentaient de 14 379 dollars pour les crises légères à 26 914 dollars pour les crises modérées et à 96 460 dollars pour les crises sévères. Les coûts et la durée d'hospitalisation étaient d'autant plus importants que la crise était sévère. La part la plus importante du coût direct (67 %) était due à l'hospitalisation, suivie par le passage aux urgences (10 %). Chaque année, 29 patients de cette étude (6 %) consultaient leur médecin traitant ou une clinique. Soixante-treize patients (16 %) allaient aux urgences et 59 % étaient hospitalisés de 0 à 14 jours. Trente-quatre pour cent des 457 patients de l'étude bénéficiaient d'un arrêt de travail lié à leur plus récente crise aiguë d'angioœdème d'une durée de 3,3 jours en moyenne (0,5 à 180 jours) [31].

Une autre étude observationnelle européenne (Espagne, Allemagne et Danemark) a évalué le poids socio-économique des crises aiguës d'AEH. Dans cette étude, sur 186 patients, 164 (88 %) ont eu une crise dans les six derniers mois. Parmi les 37 (23 %) patients qui ont eu recours au système de soins, plus de la moitié ont consulté aux urgences. La dernière crise entravait les patients dans leur activité quotidienne pour une moyenne de 4 à 12 heures dans cette étude. Parmi les 120 patients qui travaillaient ou étaient à l'école, 72 (60 %) ont été absents, pour une moyenne de 20 jours sur la dernière année [32]. Une étude interventionnelle, prospective, contrôlée, randomisée, en cluster (*ClinicalTrials.gov Identifier* : NCT01679912) est actuellement en cours. L'objectif de cette étude est de déterminer si

Tableau 1 Revue des différentes séries d'AE secondaires aux IEC

	Cicardi et al., 2004 [15]	Kostis et al., 2005 [16]	Banerji et al., 2008 [1]	Bluestein et al., 2009 [23]	Roberts et al., 2012 [28]	Baş et al., 2015 [27]	Bova et al., 2015 [26]	Javaud et al., 2015 [29]
Observation	1993–2002	2005	2003–2005	2003–2008	2011	2010–2011	2010–2014	2012–2014
Patients, <i>n</i>	64	86	175	50	91	27	13	62
Méthode	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective
Âge moyen	63	57	60	62	56	65	74	62
Sexe, F/M	26/38	51/35	108/67	25/25	50/41	10/17	3/10	28/34
Cœdème, <i>n</i> (%)								
Larynx	6 (9)	2 (2)	103 (59)	9 (18)	4 (4)	13 (48)	3 (23)	15 (24)
Lèvres	–	42 (49)	122 (70)	26 (52)	23 (25)	7 (26)	5 (38)	35 (56)
Langue	25 (39)	19 (22)	91 (52)	15 (30)	25 (28)	18 (67)	10 (77)	27 (44)
Joues	55 (86)	45 (52)	35 (20)	6 (12)	20 (22)	5 (19)	3 (23)	26 (42)
Triage urgences, <i>n</i> (%)								
Réanimation	–	–	19 (11)	2 (4)	28 (31)	–	0	2 (3)
Admission	–	–	21 (12)	5 (10)	28 (31)	–	0	3 (6)
UHCD	–	–	33 (19)	–	32 (35)	–	13	22 (35)
Retour domicile	–	–	102 (58)	43 (86)	3 (3)	–	0	35 (56)
Inubation, <i>n</i> (%)	1 (2)	–	10 (6)	–	4 (4)	–	0 (0)	1 (2)
Trachéotomie, <i>n</i> (%)	–	–	2 (1)	–	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)
Décès, <i>n</i> (%)	–	0	0	–	1 (1)	0	0	0 (0)



Fig. 2 Hémimacroglossie

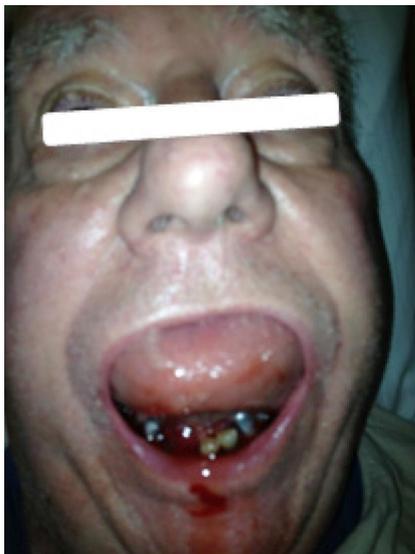


Fig. 3 Macroglossie



Fig. 4 Œdème déformant de la face

le recours à un centre d'appel unique pourrait réduire la morbidité et l'impact socio-économique de cette pathologie.

Optimisation des stratégies de prise en charge des angioédèmes bradykiniques

Thérapeutiques spécifiques d'urgence

Angioédème héréditaire

Le traitement en urgence comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [8]. Les traitements spécifiques des crises graves (laryngées, atteintes extensives de la face et abdominales avec EVA > 5) sont : les concentrés de C1-INH (Béринert[®], Cynrize[®] et Ruconest[®]) et l'icatibant (Firazyr[®]) [4,9] (Tableau 2).

Le concentré de C1-INH (Béринert[®]) est un produit dérivé du sang. Il est efficace dans le traitement et la prévention des crises aiguës d'AEH par déficit en C1-INH (types I et II). Il s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 20 UI/kg. Son délai d'action moyen est de 30 minutes. Des réactions anaphylactiques peu nombreuses ont été décrites, dues à des injections trop rapides. Il existe par ailleurs un risque de transmission virale théorique, mais aucun cas n'a été décrit à ce jour [4,9,33]. Il est utilisable chez l'enfant, la femme enceinte et en prophylaxie. Un autre concentré de C1-INH, concentré de C1-INH nanofiltré (Cinryze[®]), est disponible mais est uniquement indiqué en traitement de fond pour diminuer le nombre de crises des patients [34,35].

L'icatibant (Firazyr[®]) est utilisable dans les crises d'AEH par déficit en C1-INH (types I et II), sauf chez l'enfant ou la femme enceinte. L'icatibant est un décapeptide de synthèse, antagoniste spécifique des récepteurs B2 de la bradykinine. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 30 mg (3 ml). Sa demi-vie est de l'ordre de deux heures. Des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 minutes à 4 heures respectivement. Deux études randomisées, prospectives, en double insu, ont évalué l'efficacité de l'icatibant chez des patients aux antécédents d'AEH présentant une crise abdominale ou cutanée. Le temps médian de soulagement des symptômes était amélioré avec l'icatibant [36]. L'icatibant pourrait être bénéfique dans les AEH à C1-INH normal [37]. L'autoadministration à domicile d'icatibant pourrait éviter l'hospitalisation des patients présentant une crise aiguë d'AEH [11].

Le traitement des formes modérées (membres, extrémités, scrotum) comprend l'acide tranexamique (Exacyl[®], Spotof[®]). Il s'agit d'un agent antifibrinolytique contre-indiqué en présence d'antécédent de thrombose artérielle ou veineuse. L'acide tranexamique bloque la plasmine qui amplifie

Tableau 2 Recommandations de traitement	
Traitement	Recommandations
Détresse vitale avec asphyxie	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer dès que possible • Icatibant (Firazyr[®]) : 30 mg sous-cutané ou <ul style="list-style-type: none"> • Concentré de C1-INH (Bérinert[®]) : 20 UI/kg intraveineux • Contrôle des voies aériennes supérieures : <ol style="list-style-type: none"> 1. Si pas de macroglossie majeure : laryngoscopie directe avec mandrin long béquillé ou glottiscope avant d'envisager cricothyroïdotomie ou trachéotomie chirurgicale par un senior entraîné 2. Si macroglossie majeure : envisager cricothyroïdotomie ou trachéotomie chirurgicale par un senior entraîné
Crises sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer dès que possible • Icatibant (Firazyr[®]) : 30 mg sous-cutané ou <ul style="list-style-type: none"> • Concentré de C1-INH (Bérinert[®]) : 20 UI/kg intraveineux • Contrôle des voies aériennes supérieures
<ul style="list-style-type: none"> • Laryngée • Face • Abdominale 	
Crises bénignes (membres, organes génitaux)	<ul style="list-style-type: none"> • Acide tranexamique : 1 g/6 h, sauf allaitement, antécédents thromboemboliques
Surveillance dans tous les cas	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance rapprochée à 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 12 heures après le début de la crise • Prévenir un centre expert afin d'envisager un suivi postcriste

normalement la cascade kalllicrine-kinine. Il s'administre par voie veineuse ou orale à la posologie de 1 g toutes les quatre heures pendant 48 heures [34,38].

Angioedème acquis relié aux IEC

Le traitement en urgence des formes graves (laryngées, atteintes extensives de la face et abdominales avec EVA > 5) comprend également l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [8] (Tableau 2). L'efficacité thérapeutique de l'icatibant a été récemment rapportée dans un essai thérapeutique de phase 2, contrôlé randomisé, en double insu [27]. Le temps médian de résolution complète de l'œdème était amélioré avec l'icatibant par rapport au traitement de référence (corticoïdes et antihistaminiques) [27].

Le concentré de C1-INH (Bérinert[®]) a également été utilisé avec succès avec un début de régression des symptômes en 30 minutes [39,40]. Le traitement prophylactique comprend l'éviction des IEC [4,41]. La survenue d'un AE sous IEC contre-indique la classe thérapeutique. Un contact rapide avec le spécialiste qui a prescrit l'IEC permettra de trouver la meilleure alternative thérapeutique. Il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan étant donné le risque de réaction croisée dans 10 % des cas [19]. Le patient devra être orienté rapidement vers un centre de référence des angioedèmes à kinines (CRéAk) pour la poursuite de la prise en charge [41].

L'arrêt des IEC est impératif afin de prévenir les récurrences. La modification du traitement doit être envisagée en collaboration avec le référent du CRéAk et le médecin prescripteur de l'IEC.

Quel impact aux urgences ?

Le diagnostic d'AE BK est l'aboutissement d'une démarche diagnostique (Fig. 5). Tout d'abord, le médecin urgentiste ou réanimateur recherchera et traitera l'urgence vitale immédiate : l'obstruction des voies aériennes supérieures (sans préjuger du caractère histaminique ou BK) par un œdème laryngé et/ou une macroglossie. La deuxième étape recherchera et traitera une anaphylaxie. La troisième étape recherchera une urticaire et/ou un prurit associé à un AE dont la présence orientera vers un AE histaminique. Le diagnostic d'AE BK sera alors évoqué uniquement en l'absence d'urticaire et/ou de prurit. La présence d'antécédents familiaux d'AE orientera vers l'AEH, et la présence d'IEC vers une forme médicamenteuse.

Conclusion

La connaissance des AE BK et de leurs traitements par les médecins urgentistes est déterminante dans la prise en charge des patients atteints d'AE. Le lien entre urgentistes

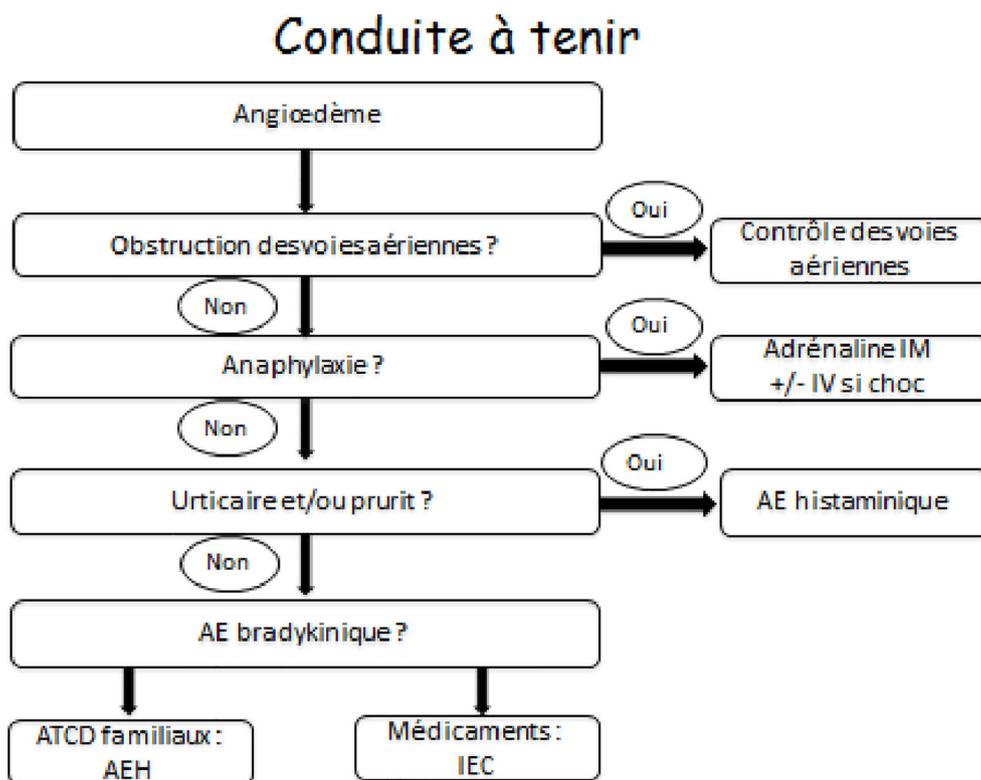


Fig. 5 Démarche diagnostique devant un angioedème

et médecins experts des CRéAk doit se développer afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

En effet, les AE BK, qu'ils soient héréditaires ou acquis secondaires aux IEC, sont pourvoyeurs de consultations aux urgences. Une étude récente a montré qu'un premier épisode d'AE et l'atteinte laryngée étaient associés à une consultation en urgence, indépendamment du type d'AE (héréditaire ou acquis) [42].

Le diagnostic d'AE BK doit être évoqué :

- devant un œdème de la face, localisé et transitoire, une dyspnée laryngée ou un syndrome douloureux abdominal, d'apparition brutale, éventuellement récidivant ;
- devant un œdème sans urticaire ni prurit ;
- en cas d'inefficacité du traitement corticoïde et antihistaminique ;
- devant une histoire familiale d'œdème qui évoquera une forme héréditaire ;
- devant un traitement par IEC ou sartans qui évoquera une forme acquise médicamenteuse.

Le diagnostic des AE BK, qu'ils soient secondaires aux IEC ou héréditaires, est un préalable à leur traitement. Tous les patients doivent avoir un accès rapide aux traitements spécifiques, compte tenu de la morbidité de cette pathologie. Toutefois, rendre accessibles ces traitements spécifiques est un défi pour la médecine d'urgence [43].

Liens d'intérêts : Le Dr Fain déclare être consultant pour ViroPharma, CSL Behring et Shire. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100:327–32
2. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 163:1229–35
3. Fremeaux-Bacchi V, Guinépain MT, Cacoub P, et al (2002) Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type II. *Am J Med* 113:194–9
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 69:602–16
5. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al (2000) Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 75:349–54
6. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J (2006) Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 101:619–27

7. Guichon C, Floccard B, Coppere B, et al (2011) One hypovolaemic shock... two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med* 37:1227–8
8. Zuraw BL (2008) Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 359:1027–36
9. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al (2012) Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 67:147–57
10. Longhurst H, Cicardi M (2012) Hereditary angio-oedema. *Lancet* 379:474–81
11. Javaud N, Gompel A, Bouillet L, et al (2015) Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multi-center prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114:499–503
12. Bork K, Hardt J, Witzke G (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130:692–7
13. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al (2011) C1 esterase inhibitor concentrate in 1,085 hereditary angioedema attacks — final results of the IMPACT 2 study. *Allergy* 66:1604–11
14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al (2010) 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6:24
15. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A (2004) Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 164:910–3
16. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 165:1637–42
17. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 51:1624–30
18. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349:1893–906
19. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al (2008) Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:495–9
20. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al (2014) Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 28:1–9
21. Marant C, Romon I, Fosse S, et al (2008) French medical practice in type II diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 34:38–45
22. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90:583–612
23. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, et al (2009) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:502–7
24. Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al (2009) Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 54:516–23
25. Duerr M, Glander P, Diekmann F, et al (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:703–8
26. Bova M, Guilarte M, Sala-Cunill A, et al (2015) Treatment of ACEI-related angioedema with icatibant: a case series. *Intern Emerg Med* 10:345–50
27. Baş M, Greve J, Stelter K, et al (2015) A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 372:418–25
28. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA (2012) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 109:774–5
29. Javaud N, Achamlal J, Reuter PG, et al (2015) Angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors: attack severity, treatment, and hospital admission in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 94:e1939
30. Dean DE, Schultz DL, Powers RH (2001) Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 46:1239–43
31. Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al (2010) Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104:314–20.e2
32. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al (2014) Socio-economic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 9:99
33. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, et al (2010) Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 203:131.e1–7
34. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, et al (2015) Hereditary angioedema treatments: recommendations from the French National Center for Angioedema (Bordeaux consensus 2014). *Presse Med* 44:526–32
35. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al (2010) Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 363:513–22
36. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al (2010) Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 363:532–41
37. Bork K (2010) Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6:15
38. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al (2014) Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol* 178:112–7
39. Nielsen EW, Gramstad S (2006) Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:120–2
40. Rasmussen ER, Bygum A (2013) ACE-inhibitor induced angioedema treated with complement C1 inhibitor concentrate. *BMJ Case Rep pii: bcr2013200652*
41. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, et al (2013) Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Rev Med Interne* 34:209–13
42. Javaud N, Karami A, Stimmann J, et al (2013) Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med* 31:124–9
43. Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, et al (2013) The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 20:291–2