

Prise en charge de l'œdème angioneurotique

PM. Mertes¹, B. Floccard, N. Javaud³, B. Goichot⁴, Bouillet⁵

¹ *Service d'anesthésie réanimation chirurgicale, EA 3072, FMTS de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg.*

² *Centre de référence labélisé des angioœdèmes à bradykinine, Hospices Civils de Lyon, Service de réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Lyon*

³ *Urgences, centre de référence associé sur les angioœdèmes à kinines, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Université Paris 7, 92 700 Colombes*

⁴ *Service de médecine interne endocrinologie nutrition, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital Haute Pierre, Strasbourg*

⁵ *Grenoble Alpes, Joint Unit 1036 CNRS-CEA-INSERM, CREAK, CHU de Grenoble, service de médecine interne, Grenoble*

Correspondance : Paul-Michel Mertes, Pôle Anesthésie, Réanimations Chirurgicales, SAMU, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1 Place de l'Hôpital - BP 426

67091 STRASBOURG CEDEX

Tél bureau : 03.69.55.04.46

Tél secrétariat : 03.69.55.04.44

Fax : 03 69 55 18 10

Email : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

Points Essentiels

- L'œdème angioneurotique est désormais appelé angioedème bradykinique (AE), la bradykinine étant le médiateur responsable de l'augmentation de la perméabilité capillaire
- Le diagnostic différentiel principal est l'angioedème histaminique qui peut avoir le même aspect clinique.
- Il existe deux grandes familles d'AE bradykiniques : (i) les formes associées à un déficit en C1Inh héréditaires (AEH de type I et II) ou acquises (AEA), (ii) les formes à C1Inh normal qui peuvent être héréditaires (AEH de type III), ou d'origine médicamenteuse (IEC ou aux antagonistes de l'angiotensine II).
- Le traitement de l'AE bradykinique comprend la prise en charge des crises aiguës, ainsi que la prophylaxie à long et à court terme.
- Des protocoles sont régulièrement élaborés et révisés par les experts membres du CREAK et sont disponibles en ligne sur le site AngioedèmeXpert
- Pour les crises sévères (toute atteinte au-dessus des épaules ; crises abdominales avec EVA >5) : l'icatibant (Firazyr®) et les concentrés de C1Inh (Bérinert® ou Cinryze®) doivent être utilisés le plus rapidement possible.
- La prophylaxie à long terme est recommandée chez tout patient ayant plus de 5 crises par an. Elle repose sur la prise de traitements oraux (*danazol et acide tranexamique*).
- La prophylaxie à court terme a pour objectif d'éviter l'apparition des crises lors de situations à risques, traumatisme, période périopératoire, accouchement et les soins dentaires. Le stress et la douleur peuvent déclencher une crise.
- En cas d'intervention chirurgicale, l'utilisation de Concentré de C1 Inh (Berinert®) est habituellement proposée à la dose de 20 UI/kg en IV lente lors de l'induction anesthésique.
- Le choix de la technique doit préférentiellement se porter sur les techniques d'anesthésie locorégionale afin d'éviter le traumatisme lié à l'intubation, mais l'intubation n'est pas contre-indiquée.

- La grossesse améliore les signes cliniques dans un tiers des cas et peut les aggraver dans un tiers des cas.
- En cas de crises graves, ou de chirurgie urgente, chez la femme enceinte, seul le Berinert® est utilisable.
- Les techniques d'anesthésie locorégionale et l'accouchement par voie basse doivent être privilégiés.
- Si les crises sont peu nombreuses ou absentes durant la grossesse, et que l'accouchement a lieu par voie basse, la prophylaxie n'est pas systématique, mais il faut disposer de concentré de C1 inhibiteur en salle de travail.
- Si les crises sont répétées durant la grossesse, ou en cas de césarienne, le concentré de C1 inhibiteur devra être administré à la posologie de 20U/kg en IVL au début du travail.

I. Introduction

L'angioedème se caractérise par un gonflement localisé et soudain des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux [1]. Il est lié à l'augmentation rapide et localisée de la perméabilité capillaire sous l'effet de médiateurs vasoactifs. Lorsque cet angioedème est récurrent, et n'est pas associé à une urticaire, il pose des problèmes diagnostiques. Dans 95 % des cas, cet angioedème est secondaire à une activation mastocytaire allergique ou non. Dans 5% des cas, il sera d'origine bradykinique.

Quincke fut le premier auteur à décrire ce qu'il appela 'angioneurotic edema', rapidement suivi par Osler qui décrivit ce qui devait ultérieurement être qualifié d'angioedème héréditaire [2]. L'identification d'un déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) héréditaire associé à cette pathologie devait être réalisée en 1963 [3]. D'importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie ont été réalisés depuis, et ont permis de préciser la classification de cette affection.

L'œdème angioneurotique est désormais appelé angioedème bradykinique, la bradykinine étant le médiateur responsable de l'augmentation de la perméabilité capillaire [4]. Le diagnostic différentiel principal est l'AE histaminique qui peut avoir le même aspect clinique.

L'angioedème bradykinique ne répondra pas aux traitements antihistaminiques utilisés pour la prise en charge des angioedèmes histaminiques. Sa prise en charge thérapeutique nécessite le recours à des molécules capables de diminuer la production de bradykinine ou d'entraîner la fermeture des jonctions intercellulaires. Elle connaît une évolution considérable en raison du développement de nouvelles molécules.

L'angioedème bradykinique a pour particularité de se localiser parfois au niveau abdominal : l'apparition d'œdème digestif va se manifester cliniquement par un tableau sub occlusif hyperalgique et de l'ascite. L'association d'angioedèmes périphériques et de crises sub occlusives doit faire évoquer le diagnostic

II. Physiopathologie

L'AE bradykinique est dû à un excès de libération de bradykinine qui peut être secondaire une activation excessive de la voie des kinines (augmentation de l'activité kininogénase) ou une diminution de la dégradation des kinines (baisse de l'activité kininase) (**Figure 1**) [4, 5]. Les protéines de la phase contact de la coagulation sont responsables de l'activation de la voie des kinines [6]. Le facteur XII (facteur Hageman) est activé par un stress à la surface des cellules endothéliales vasculaires.

Il va activer à son tour la plasmine et la voie kalllicréine–kinines. Les activités protéasiques du facteur Hageman, de la plasmine et de la kalllicréine représentent l'activité kininogénase qui conduit à la libération de bradykinine [7].

La protéine C1Inh contrôle l'activité kininogénase car c'est l'inhibiteur principal du facteur Hageman et de la kalllicréine [8].

En cas de déficit en C1Inh, le facteur Hageman peut être activé de manière incontrôlée et entraîner la synthèse excessive de bradykinine.

Celle-ci se fixe alors sur des récepteurs vasculaires B2 constitutifs et spécifiques, ouvrant les jonctions intercellulaires et produisant une augmentation de perméabilité vasculaire avec une fuite liquidienne interstitielle et un œdème [9, 10].

La bradykinine est dégradée par trois protéases dont l'activité est appelée activité kininase : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P et la carboxypeptidase N [8].

III. Classification

Quantitatif Misspess qualitativ

Il existe deux grandes familles d'AE bradykiniques (**Figure 2**): (i) les formes associées à un déficit en C1Inh qui peuvent être héréditaires (AEH de type I et II) ou acquises (AEA), (ii) et les formes à C1Inh normal qui peuvent être héréditaires (AEH de type III), ou d'origine médicamenteuse (IEC ou aux antagonistes de l'angiotensine II) [11].

Angioedèmes héréditaires de type I et II

Il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence de 1/100 000 habitants en France. L'angioedème héréditaire est associé à une anomalie du gène du C1Inh, de transmission autosomique dominante (chromosome 11). Les formes hétérozygotes sont majoritaires. Plus de 200 mutations ont été rapportées. Il existe une grande variabilité phénotypique inter et intrafamiliale, ce qui laisse supposer l'implication d'autres traits génétiques. Le type I (85 % des cas) est lié à un défaut de synthèse du C1Inh et est donc associé à un taux pondéral et fonctionnel bas du C1Inh. Le type II (15 %) est lié à la production d'une protéine non fonctionnelle, il est donc associé à une baisse du taux fonctionnel du C1Inh alors que l'antigénémie est normale. Il existe pratiquement toujours une baisse du C4. L'âge moyen des premières crises est de dix ans, mais certains patients n'ont présenté leur première crise qu'après 40 ans. A l'opposé, des crises ont été rapportées chez l'enfant dès la première année de vie. Il existe des patients asymptomatiques. Une mutation de novo existe dans 30 % des cas expliquant alors l'absence d'antécédents familiaux. Les crises peuvent être influencées par les modifications hormonales chez la femme (grossesses, menstruations, prise d'oestroprogestatifs) [12]. Le déficit chronique en C4 favorise l'émergence de pathologies auto-immunes ; le lupus cutané-articulaire est la forme la plus fréquente (prévalence de 2 % dans cette population, contre 0,004% dans la population générale).

Angioedèmes acquis (AEA)

Les AEA sont associés à un déficit quantitatif en C1Inh et à une baisse du C1q [13]. L'AEA est associé dans plus de 50 % des cas à des anticorps anti-C1Inh dans un contexte de dysglobulinémie d'origine indéterminée (63–67 % des cas), d'hémopathie (lymphome,

maladie de Waldenström. . .) ou de pathologie dysimmunitaire (polyarthrite rhumatoïde, vascularite).

De rares cas de déficit acquis en C1Inh, associé à des anticorps anti-C1q et une consommation majeure du complément par la voie classique, ont été décrits chez des patients ayant un lupus érythémateux disséminé et qui présentaient des épisodes d'AE typiques.

Angioedèmes héréditaires à C1Inh normal (ex type III)

Il prédomine chez les femmes avec un caractère familial. Il peut être révélé ou déclenché par la prise d'oestroprogestatifs ou les grossesses. Les explorations du C1Inh sont souvent normales [14]. On peut parfois retrouver une baisse modérée et transitoire du taux fonctionnel du C1Inh lorsque les dosages sont faits sous pilules oestroprogestatives ou lors de grossesses. Le taux de C4 est toujours normal. Dans 15 % des cas environ, on peut trouver une mutation sur le gène F12 (du facteur Hageman).

Angioedèmes secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et aux antagonistes de l'angiotensine II (AII)

La survenue d'un AE lors de la prise d'IEC ou d'AII est reconnue comme une complication rare (variant de 0,2 à 2% selon les études et les produits) [15] mais responsable d'une **part importante des AE vus dans les services d'urgence (environ 30%)** [10]. L'AE survient **dans 50 % des cas dans les semaines qui suivent l'introduction de l'IEC mais il peut apparaître des mois après** [16]. Les patients faisant un AE sous-IEC auraient une baisse de l'activité de l'APP et présenteraient un variant particulier du gène XPNPEP2. Ces œdèmes imposent l'arrêt du traitement. Le risque de réactivité croisée entre IEC et sartans a été évalué à 10% [16, 17]. La substitution est donc généralement contre-indiquée et ne peut se discuter qu'au cas par cas en évaluant le rapport bénéfice/risque.

IV. Diagnostic différentiel

Certains diagnostics différentiels de l'angioedème peuvent être difficiles, notamment par le caractère récidivant et évoluant par crise de leurs manifestations [18, 19].

Le principal diagnostic différentiel de l'AE bradykinique est l'AE histaminique. Le diagnostic d'AE histaminique repose sur la clinique (terrain atopique, prurit, urticaire, dermographisme...), l'amélioration de l'œdème sous antihistaminiques et l'absence de récurrence sous antihistaminiques au long cours.

L'AE bradykinique doit encore être distingué des **angioedèmes sous anti-inflammatoires** non stéroïdiens anti-cyclooxygénase 1 dont l'inhibition augmente la synthèse de leucotriènes et peut déclencher un AE chez certains sujets prédisposés. D'autres diagnostics différentiels peuvent encore être évoqués tels que l'angioedème retardé à la pression, les angioedèmes physiques et cholinergiques, le syndrome de Gleich, une vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie, ou encore des œdèmes cycliques idiopathiques rythmés par les cycles hormonaux.

V. Prise en charge

Le traitement de l'AE bradykinique comprend la prise en charge des crises aiguës, ainsi que la prophylaxie à long et à court terme.

1. Traitement d'urgence des crises aiguës

Les conférences de consensus ou avis d'experts recommandent de traiter toutes les crises graves d'angioedème le plus rapidement possible, même en l'absence d'atteinte des voies aériennes supérieures, en raison du caractère imprévisible de l'évolution et afin de réduire la durée de la crise [1, 20-28].

Les traitements spécifiques actuellement disponibles en France sont résumés dans le **Tableau 1**. Des protocoles sont régulièrement élaborés et révisés par les experts membres du Centre de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) et sont disponibles en ligne sur le site Angioedème Xpert (**Annexe**). (<http://www.angioedemexpert.com>).

Ces protocoles prennent en compte le coût très élevé des médicaments spécifiques et distinguent les crises modérées des crises sévères.

Pour les crises modérées, l'abstention thérapeutique est préconisée.

Pour les crises sévères (toute atteinte au-dessus des épaules ; crises abdominales avec EVA >5) : l'icatibant (Firazyr®) et les concentrés de C1Inh (Béринert® ou Cinryze®) doivent être utilisés le plus rapidement possible.

En pratique quotidienne, deux situations très différentes sont possibles selon que le diagnostic est déjà connu ou non.

a. **Prise en charge en cas de diagnostic connu**

Lorsque le diagnostic d'AE bradykinique est connu, la situation est le plus souvent simple. Il est important d'écouter le patient qui connaît bien ses crises et leur évolution. Le patient est habituellement porteur d'une carte indiquant sa pathologie ainsi que le traitement à mettre en route. **L'auto-administration** doit être encouragée pour une meilleure autonomie du patient et un gain de temps dans l'injection du traitement. Des traitements prophylactiques à court terme doivent être systématiquement mis en place en cas d'exposition à des situations ou facteurs déclenchant de crise (interventions chirurgicales, soins dentaires. . .), en complément des traitements de fond dont l'objectif est de limiter la survenue des crises et in fine d'améliorer la qualité de vie du patient et sa sécurité. Le programme national d'éducation thérapeutique pour l'AEH « Educréak » développé par le CREAK doit permettre au patient et à son entourage d'acquérir des compétences pour une meilleure autonomie et gestion de sa maladie au quotidien[25].

b. **Prise en charge en cas de diagnostic méconnu**

La situation la plus difficile, lorsque le diagnostic AE bradykinique n'est pas connu. Elle est souvent rencontrée dans les services d'urgence et les Samu.

Du fait de l'absence d'examen biologique rapidement disponible, tout l'enjeu de la prise en charge aux urgences est d'identifier le type d'angioedème pour administrer le traitement adapté [29], d'évaluer la gravité de l'atteinte des voies aériennes supérieures et de débiter le traitement au moyen d'une approche structurée.

De très nombreuses recommandations concernant la prise en charge des AE bradykiniques ont été publiées dans la littérature [1, 21, 22, 26-28, 30-34]. Toutefois, une étude française a mis en évidence que **seuls 25 % des patients bénéficient d'un traitement adapté** aux

urgences [35, 36]. C'est la raison pour laquelle un consensus est en cours de réalisation par les experts français du CREAK, dont l'objectif est d'établir des recommandations pour la stratégie diagnostique et thérapeutique aux urgences des angioedèmes des voies aériennes supérieures chez l'adulte. En effet, il est difficile de faire le diagnostic d'AE bradykinique aux urgences. La fréquence élevée des AE histaminiques fait que l'on doit traiter en premier lieu par antihistaminiques. Si les symptômes évoluent, qu'il y a un traitement de fond par IEC, il faut savoir alors évoquer un AE bradykinique. En cas d'AE bradykinique, l'absence de traitement adapté est marquée par une mortalité de 25%.[10].

En cas d'AE bradykinique, ces recommandations insistent sur la nécessité (i) de considérer la localisation au-dessus des épaules comme facteur de gravité, (ii) de ne pas réaliser d'exploration instrumentale des voies aériennes supérieures, sauf en cas de doute sur un diagnostic différentiel (iii) et de traiter toutes les crises graves d'AE bradykinique, même en l'absence d'atteinte des voies aériennes. Sont considérées comme sévères les crises touchant les voies aériennes supérieures, la face ou la langue, et les crises abdominales avec une échelle visuelle analogique (EVA) > 5.

L'utilisation d'un algorithme de prise en charge d'un angioedème aux urgences est recommandée (**Figure 3**).

2. Prophylaxie à long terme

Elle a pour but de réduire la fréquence des crises, leur gravité, le passage aux urgences et/ou en hospitalisation des patients, et in fine d'améliorer leur qualité de vie et leur sécurité [25]. Elle est donc recommandée chez tout patient ayant plus de 5 crises par an et doit être réévaluée régulièrement afin d'adapter ou de modifier le traitement.

Les traitements oraux (danazol et acide tranexamique) sont les plus utilisés en France dans cette indication. L'utilisation des progestatifs chez les femmes doit être maintenant considérée en première intention dans cette indication, compte tenu de l'amélioration indéniable qu'ils peuvent apporter [37].

L'utilisation de concentré de C1 inhibiteur est réservée aux formes sévères, mal contrôlées par les autres traitements, ou en cas de contre-indication à ceux-ci.

3. Prophylaxie à court terme

L'objectif est d'éviter l'apparition des crises lors de situations à risques, traumatisme, période périopératoire, accouchement et les soins dentaires [38]. Le stress et la douleur peuvent aussi déclencher une crise.

Dans tous les cas, l'éducation du patient est fondamentale ainsi que la recherche de facteurs déclenchants.

a. Prise en charge anesthésique

Tout geste dentaire, toute intervention chirurgicale, tout geste endoscopique sont concernés par la prophylaxie à court terme. Le risque est l'œdème laryngé fatal. Il est maximal dans les 12 heures qui suivent le geste. L'intervention peut aussi déclencher un œdème au niveau de la zone anatomique concernée par l'acte : voies urinaires, utérus, peau....

Dans tous les cas, une prophylaxie est nécessaire et le traitement des crises doit être disponible au bloc opératoire en quantité suffisante [38].

Dans cette situation, l'utilisation de concentré de C1 Inh (Berinert®) est habituellement proposée à la dose de 20 UI/kg en IV lente lors de l'induction anesthésique.

Le choix de la technique doit préférentiellement se porter sur les techniques d'anesthésie locorégionale afin d'éviter le traumatisme lié à l'intubation. Toutes les classes d'hypnotiques, morphiniques, curares et gaz anesthésiques peuvent être utilisées [39, 40].

L'intubation n'est pas contre-indiquée. L'utilisation du masque laryngé a été rapportée. Cependant la surface même du masque, relativement importante, peut être un facteur déclenchant d'œdème [38]. Les aspirations trachéales seront aussi être prudentes et atraumatiques.

Toutes les chirurgies sont possibles, même sous CEC [41]. Dans ce cas, il faudra faire attention à l'hémodilution qui peut abaisser les taux de C1 inhibiteur et conduire au décès.

À l'issue de la chirurgie, les patients seront surveillés en milieu adapté, une crise pouvant toujours survenir à distance du geste. Aucun geste ne pourra donc être réalisé en ambulatoire.

b. Cas particulier de la grossesse

La grossesse améliore les signes cliniques dans un tiers des cas et peut les aggraver dans un tiers des cas [37]. La prise en charge globale et les risques sont identiques à ce qui a été déjà décrit [26].

Le danazol est contre-indiqué durant la grossesse.

En cas de crises modérées, l'acide tranexamique peut être utilisé comme traitement de fond. Il n'est pas conseillé dans le post-partum immédiat du fait du risque de thrombose, et contre-indique l'allaitement.

En cas de crises graves, ou de chirurgie urgente, seul le Berinert® est utilisable.

L'accouchement est une situation à risque, mais seulement 6 % de crises ont été observées lors de l'accouchement ou dans les 48 heures suivantes [37]. Les techniques d'anesthésie locorégionale et l'accouchement par voie basse doivent être privilégiés. La péridurale ou la rachianesthésie permettent un meilleur contrôle de la douleur qui peut déclencher une crise et évitent le traumatisme lié à l'intubation auquel se rajoute le risque d'une intubation difficile liée à la grossesse [38]. Il existe un risque d'œdème périnéal en cas d'épisiotomie, en plus du traumatisme lié à l'accouchement par voie basse, pouvant provoquer une obstruction urétrale.

Si les crises sont peu nombreuses ou absentes durant la grossesse, et que l'accouchement a lieu par voie basse, la prophylaxie n'est pas systématique. En revanche, il est obligatoire de disposer de concentré de C1 inhibiteur en salle de travail.

Si les crises sont répétées durant la grossesse, ou en cas de césarienne, le concentré de C1 inhibiteur devra être administré à la posologie de 20U/kg en IVL au début du travail.

La patiente devra être surveillée les jours suivant l'accouchement en raison d'un risque d'œdème retardé.

Conclusion

L'angio-œdème à la bradykinine est une maladie rare, mais que tout anesthésiste, réanimateur ou urgentiste peut être amené à prendre en charge que ce soit en urgence ou en situation programmée. Le diagnostic peut être difficile lorsque la pathologie n'est pas connue. Les AE aux IEC représentent 6 000 patients par an en France.

L'apparition de nouvelles thérapeutiques et la publication de consensus internationaux ont profondément changé la prise en charge de cette maladie. En France, le réseau du CREAK et les centres de compétences qui réalisent un véritable maillage national permettent à tout médecin de demander un avis spécialisé et de mettre en place une prise en charge multidisciplinaire.

Références

- [1] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-16.
- [2] Osler W. Landmark publication from *The American Journal of the Medical Sciences*: Hereditary angio-neurotic oedema. 1888. *The American journal of the medical sciences*. 2010;339:175-8.
- [3] Donaldson VH, Evans RR. A Biochemical Abnormality in Hereditary Angioneurotic Edema: Absence of Serum Inhibitor of C' 1-Esterase. *The American journal of medicine*. 1963;35:37-44.
- [4] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. [Bradykinin mediated angioedema]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2011;32:225-31.
- [5] Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1983;72:54-60.
- [6] Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14:28-39.
- [7] Ponard D. [Hereditary angioedema biological diagnosis]. *Presse medicale*. 2015;44:57-64.
- [8] Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *Journal of pharmacological sciences*. 2005;99:6-38.
- [9] Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE, 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109:1057-63.
- [10] Floccard B, Javaud N, Crozon J, Rimmelé T. [Emergency management of bradykinin-mediated angioedema]. *Presse medicale*. 2015;44:70-7.
- [11] Bouillet L. [Diagnosis of hereditary angioedema]. *Presse medicale*. 2015;44:52-6.
- [12] Gompel A. [Hereditary angioedema and hormones]. *Presse medicale*. 2015;44:65-9.

- [13] Fain O, Gobert D, Khau CA, Mekinian A, Javaud N. [Acquired angioedema]. *Presse medicale*. 2015;44:48-51.
- [14] Riedl MA. Hereditary angioedema with normal C1-INH (HAE type III). *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1:427-32.
- [15] Kostis JB, Moreyra AE, Kostis WJ. Angioedema with renin angiotensin system drugs and neutral endopeptidase inhibitors. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2016.
- [16] Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau CA, Javaud N. [Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other)]. *Presse medicale*. 2015;44:43-7.
- [17] Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45:520-4.
- [18] Launay D. [Angioedema: differential diagnosis]. *Presse medicale*. 2015;44:30-6.
- [19] Bouillet L. [Hereditary angioedema: a therapeutic revolution]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2012;33:150-4.
- [20] Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emergency medicine practice*. 2012;14:1-21.
- [21] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;6:24.
- [22] Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147-57.
- [23] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21:333-47; quiz follow 47.
- [24] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R, Campos A, Cimbollek S, Gomez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21:422-41; quiz 42-3.
- [25] Boccon-Gibod I. [Hereditary angioedema: treatment and educational therapeutic program]. *Presse medicale*. 2015;44:78-88.
- [26] Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with

hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129:308-20.

[27] Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hebert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;10:50.

[28] Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2013;1:458-67.

[29] Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *International journal of emergency medicine*. 2012;5:39.

[30] Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *The World Allergy Organization journal*. 2012;5:125-47.

[31] Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, et al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse medicale*. 2015;44:526-32.

[32] Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *International archives of allergy and immunology*. 2014;165:119-27.

[33] Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;6:22.

[34] Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. [Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2013;34:209-13.

[35] Javaud N, Charpentier S, Lapostolle F, Lekouara H, Boubaya M, Lenoir G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and hereditary angioedema: a comparison study of attack severity. *Internal medicine*. 2015;54:2583-8.

[36] Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31:124-9.

- [37] Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199:484 e1-4.
- [38] Floccard B, Crozon J, Rimmelé T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, et al. [Management of bradykinin-mediated angioedema]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2011;30:578-88.
- [39] Jensen NF, Weiler JM. C1 esterase inhibitor deficiency, airway compromise, and anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1998;87:480-8.
- [40] Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2006;53:994-1003.
- [41] Levy JH, Freiberger DJ, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110:1271-80.

Figure 2 : Classification des angioedèmes bradykiniques

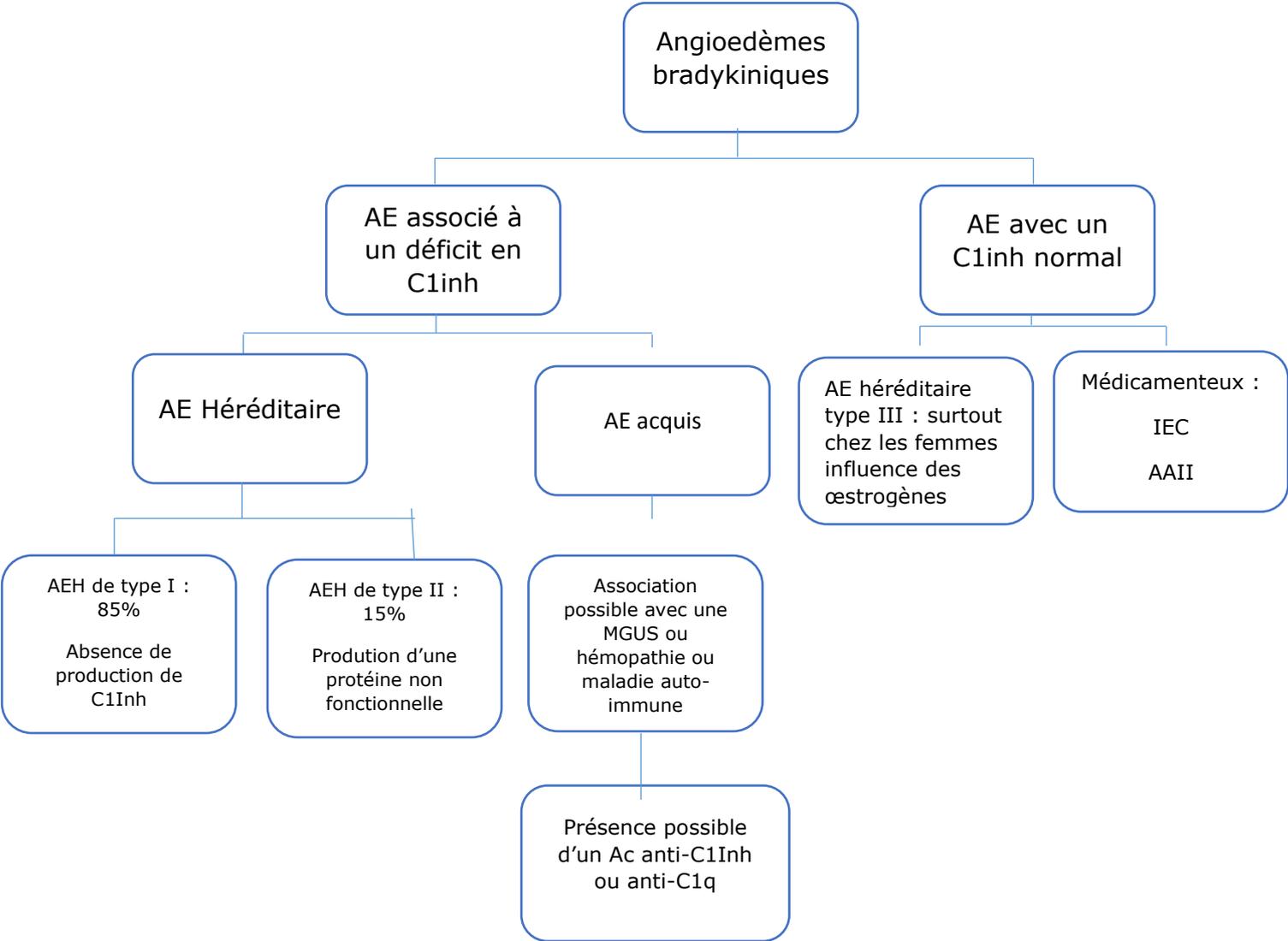
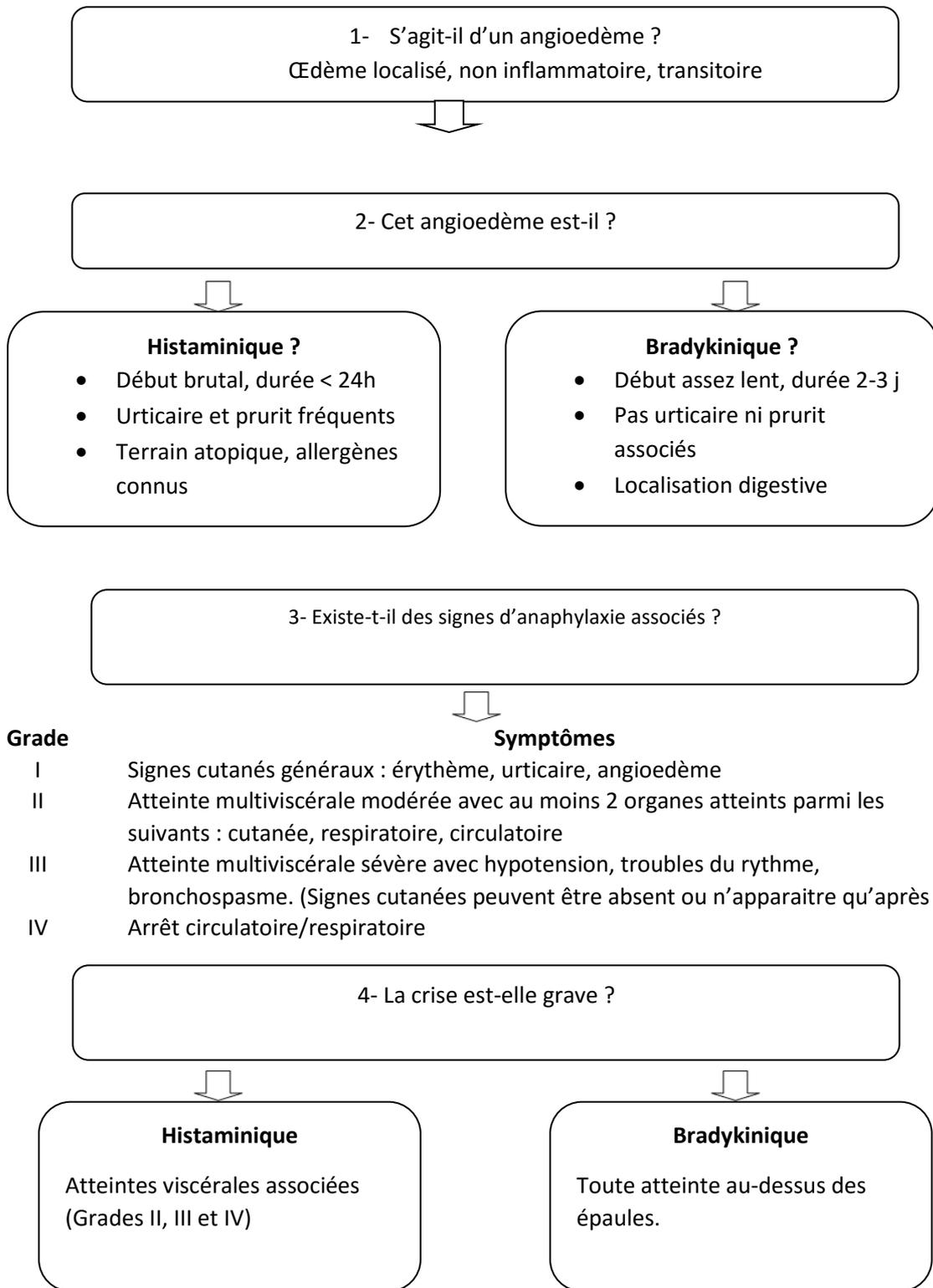


Figure 3 Algorithme de prise en charge



**PROCEDURES FEMMES ENCEINTES**

Date de diffusion : 17/04/14

Version : 2

Nombre de pages : 2

Rédigé par : L.Bouillet

Vérifié par : I.Boccon-Gibod, A.Lehmann

Approuvé par: O.Fain, B.Floccard, A.Gompel, G.Kanny, D.Launay, A. Du-Than, J.Laurent, S.Guez, S.Gayet, A.Sobel, Y.Olliver, PY.Jeandel, B.Goichot, C.Blanchard-Delaunay, H.Lesveque, N.Raison-peyron.

I. OBJET - DEFINITIONS

La grossesse est un facteur aggravant de l'angioedème dans **50% des cas**.

L'angioedème héréditaire (AEH) crée **rarement** des complications obstétricales. Mais il est rapporté des cas de fausses couches, de mort-nés, d'œdème utérin...

II. POPULATIONS CONCERNEES

Toute patiente ayant un angioedème héréditaire avec un déficit en C1Inh (type I/II) et les AEH à C1Inh normal (type III).

III. CONTRE INDICATION

Le Danazol est contre indiqué lors de la grossesse.

L'icatibant (Firazyr^R), et le C1Inh recombinant (Ruconest^R) ne sont pas indiqués chez la femme enceinte.

IV. TRAITEMENT DES CRISES PENDANT LA GROSSESSE

Toute crise sévère (abdominale avec EVA >5, de la face, voies aérienne supérieures) doit être traitée par concentré de C1Inh (Bérinert^R): 20 U/Kg en IVL.

Tout flacon entamé doit être administré en totalité (ne pas jeter le produit).

En cas de crise peu sévère périphérique, l'abstention thérapeutique est conseillée.

V. TRAITEMENT DE FOND PENDANT LA GROSSESSE

En cas de crises fréquentes : traitement de fond par acide tranexamique (1 gr 3 fois/j) est possible dès le début de la grossesse.

En cas de crises **très** fréquentes (> 1 fois par semaine) : traitement de fond par concentré de C1Inh (Cinryze^R) : 1000 unités deux fois par semaine en IVL.

VI. PROPHYLAXIE A COURT TERME

Tout geste chirurgical, tout geste endoscopique et tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants qu'ils soient ou non programmés :

- Concentré de C1Inh (Bérinert^R) : 20 U/Kg à injecter dans les 6h qui précèdent le geste.
- Avoir à disposition dans la salle d'anesthésie du concentré de C1inh (Bérinert^R) (20U/Kg).

Soins dentaires non traumatisants : si le patient dispose d'un traitement spécifique de la crise à disposition dans les 24 h qui suivent le geste, il n'est pas nécessaire de faire cette prophylaxie

VII. ACCOUCHEMENT

L'accouchement se déroule dans la majorité des cas tout à fait bien.

Il n'y a pas lieu de recommander la césarienne. La péridurale est conseillée. Il faut éviter au maximum l'intubation.

- La prophylaxie systématique n'est pas conseillée mais le traitement par concentré de C1Inh doit être disponible dans la salle de travail pour être administré en cas de crise.
- La prophylaxie doit être systématique en cas de césarienne : concentré de C1Inh (Bérinert^R, 20U/Kg en IVL)

La crise d'angioedème pouvant survenir après l'accouchement, il est conseillé de surveiller les patientes en hospitalisation pendant au moins 48h après l'accouchement. Dans les suites de l'accouchement, il est possible d'utiliser le Firazyr^R en cas de crise.

Durant le post partum (6 semaines après l'accouchement), l'acide tranexamique n'est pas recommandé sauf avis contraire des experts du CREAK.

VIII. L'ENFANT

Il n'y a pas de précaution particulière à prendre pour l'enfant.

Le dépistage de la maladie se fait après le 6^e mois de vie sans urgence à partir d'une simple prise de sang (exploration du C1Inh) pour les HAE de type I et II .

IX. ALLAITEMENT

Le danazol, l'icatibant (Firazyr), le C1inh recombinant (Ruconest^R) ne sont pas conseillés pendant l'allaitement.

Le concentré de C1inh (Bérinert^R, Cinryze^R) et l'acide tranexamique peuvent être utilisés lors de l'allaitement.

**PROTOCOLE DE LA PROPHYLAXIE A COURT TERME.**

Date de diffusion : 17/04/14

Version : 2

Nombre de pages : 1

Rédigé par : L.Bouillet

Vérifié par : I.Boccon-Gibod, A.Lehmann

Approuvé par : O.Fain, B.Floccard, A.Gompel, G.Kanny, D.Launay, A. Du-Than, J.Laurent, S.Guez, S.Gayet, A.Sobel, Y.Olliver, P.Y.Jeandel, B.Goichot, C.Blanchard-Delaunay, H.Lesveque, N.Raison-peyron.

I. OBJET - DEFINITIONS

Tout geste dentaire, toute intervention chirurgicale, tout geste endoscopique est concerné par la prophylaxie à court terme.

Le risque est l'œdème laryngé fatal. Une étude de 2011 a montré que le risque d'œdème (de la face et/ou laryngé) était de 21,5% après une extraction dentaire. Le risque n'était plus que de 7,5% si le patient avait reçu 1000 U de concentré de C1Inh (Béринert^R) 1 heure avant l'intervention. Le risque est maximal dans les 8 heures qui suivent le geste.

L'intervention peut aussi déclencher un œdème au niveau de la zone anatomique concernée par l'acte : voies urinaires, utérus, peau....

II. POPULATIONS CONCERNEES

Tout patient ayant un angioœdème héréditaire (AEH) de type I ou II (avec un déficit en C1Inh).

Tout patient ayant un angioœdème héréditaire de type III (associé à un C1Inh normal).

NB : Les femmes enceintes et les enfants ne sont pas concernés par cette procédure.

III. PROCEDURES

Tout geste chirurgical, tout geste endoscopique et tout geste dentaire comprenant des soins traumatisants (extraction dentaire, dévitalisation,...) qu'ils soient ou non programmés :

- Concentré de C1Inh (Béринert^R) : 20 U/Kg à injecter dans les 6h qui précèdent le geste.
- Avoir à disposition dans la salle d'anesthésie un traitement en cas de crise : icatibant (Firazyr^R) (30 mg) ou concentré de C1inh (Béринert^R) (20U/Kg).

Soins dentaires non traumatisants (détartrage) : si le patient dispose d'un traitement spécifique de la crise à disposition dans les 24 h qui suivent le geste, il n'est pas nécessaire de faire cette prophylaxie

Important : le Firazyr^R ne peut pas être utilisé en prophylaxie.

IV. RÉFÉRENCES

Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 58–64.

Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014; 69: 602-16

**PROTCOLE DE TRAITEMENT
DE LA CRISE D'ANGIOEDEME HEREDITAIRE.**

Date de diffusion : 04/04/14

Version : 2

Nombre de pages : 2

Rédigé par : L.Bouillet

Vérifié par : I.Boccon-Gibod, A.Lehmann

Approuvé par : O.Fain, B.Floccard, A.Gompel, G.Kanny, D.Launay, A. Du-Than, J.Laurent, S.Guez, S.Gayet, A.Sobel, Y.Olliver, P.Y.Jeandel, B.Goichot, C.Blanchard-Delaunay, H.Lesveque, N.Raison-peyron.

I. OBJET - DEFINITIONS

Les crises d'angioedème héréditaire (AEH) sont provoquées par la libération soudaine et localisée de bradykinine.

Ces crises peuvent toucher n'importe quelle partie du corps. Elles peuvent aussi atteindre des organes internes : tube digestif dans sa totalité, voies urinaires, utérus, secteur ORL.

Les crises touchant la face peuvent se compliquer dans 30% des cas d'une extension au secteur ORL. L'atteinte des voies aériennes supérieures peut causer la mort dans 25% des cas en l'absence de traitement spécifique.

Ni les corticoïdes, ni l'adrénaline, ni les anti-histaminiques ne sont efficaces pour le traitement de ces crises.

Les crises abdominales ressemblent à des syndromes sub-occlusifs. Elles causent en moyenne 50h d'alitement et sont hyperalgiques (EVA à 10 pour 69% des patients).

Une crise est dite sévère si elle touche la face, les voies aériennes supérieures, ou l'abdomen avec une EVA >5.

II. POPULATIONS CONCERNEES

Tout patient ayant un angioedème héréditaire de type I ou II (associé à un déficit en C1Inh).

Tout patient ayant un angioedème héréditaire de type III (associé à un C1Inh normal) avec ou sans mutation.

NB : Les AE acquis, et secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas concernés par cette procédure. Les femmes enceintes et les enfants ne sont pas concernés par cette procédure.

III. PROCEDURES

Le traitement doit être administré le plus tôt possible.

Plus le traitement est administré précocement plus il est efficace.

Ni les corticoïdes, ni l'adrénaline, ni les anti-histaminiques ne sont efficaces pour le traitement de ces crises

Crises sévères :

L'acide tranexamique n'est pas recommandé comme traitement des crises sévères.

L'administration de traitements non spécifiques n'est pas recommandée si le traitement spécifique est administré

Dans tous les cas, un référent local ou national du CREAK doit être contacté.

A domicile : Le patient ne doit pas rester seul surtout en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures. Il doit si possible contacter son référent local ou national du CREAK.

Icatibant (Firazyr^R) : 30 mg en sous cutané

L'auto administration ou l'administration par un membre de l'entourage est possible.

Il faut veiller à ce que deux injections d'icatibant soient séparées d'au moins 6h.

Concentré de C1inh (Bérinert^R) : 20U/Kg en IVL (Tout flacon entamé doit être administré en totalité).

L'auto administration ou l'administration par un membre de l'entourage est possible.

En milieu hospitalier :

Icatibant (Firazyr^R) : 30 mg en sous cutané (une réaction locale au point d'injection est possible ; elle est normale et disparaît spontanément en quelques heures)

OU

Concentré de C1inh (Bérinert^R) : 20U/Kg en IVL (Tout flacon entamé doit être administré en totalité).

En cas d'atteinte des VAS

Les traitements ci-dessus (icatibant ou concentré de C1Inh) doivent être administrés le plus tôt possible ;

Une surveillance d'au moins 6 heures est nécessaire en milieu hospitalier (risque de rebond).

Il n'est pas nécessaire de réaliser un examen ORL (peut aggraver la crise).

En cas de détresse respiratoire de phase 3 (perte de connaissance, arrêt cardio respiratoire) :

- L'intubation n'est pas recommandée.

- Une cricothyroïdectomie ou une trachéotomie doivent être réalisés par un senior de réanimation ou un chirurgien ORL.

Délai de réadministration :

L'efficacité du traitement doit être jugée durant l'heure qui suit l'administration.

L'inefficacité du traitement est définie par la **progression** de la crise après avoir éliminé une autre étiologie ou une complication.

En cas d'inefficacité avérée (et 1 heure après l'injection du 1^{er} traitement), il est recommandé d'injecter:

- 1) L'icatibant si le concentré de C1 inhibiteur a été le premier traitement. En cas d'absence d'icatibant, on renouvelle le C1 inhibiteur à la posologie de 20U/Kg.
- 2) Le concentré de C1 inhibiteur à la posologie de 20U/Kg si l'icatibant a été le premier traitement. En l'absence de concentré de C1Inh, il faut attendre 6 heures pour une nouvelle injection d'icatibant.

Important : On ne peut injecter plus de 3 fois l'icatibant par 24H.

Crises peu sévères :

Les crises peu sévères disparaîtront spontanément en 2 à 5 jours

On préconise :

- Soit l'abstention thérapeutique.
- Soit la prise d'acide tranexamique (Exacyl^R) : 1 à 2 g per os toutes les 6h pendant 24h.



Centre de référence des angioedèmes CREAK

AO_Clin_1-2

PROTOCOLE DU TRAITEMENT DE FOND DE L'ANGIOEDEME HEREDITAIRE

Date de diffusion : 17/04/14

Version : 2

Nombre de pages : 2

Rédigé par : L.Bouillet

Vérifié par : O.Fain, B.Floccard, A.Gompel, G.Kanny,
D.Launay, A. Du-Than, J.Laurent, S.Guez, S.Gayet,
A.Sobel, Y.Olliver, P.Y.Jeandel, B.Goichot, C.Blanchard-
Delaunay, H.Lesveque, N.Raison-peyron.

I. POPULATIONS CONCERNEES

Est éligible à une prophylaxie au long cours (traitement de fond) tout patient ayant :

- Un angioedème (AE) héréditaire avec un déficit en C1Inh (type I/II) ou un AEH avec C1Inh normal (type III).

ET

- Plus de 5 crises par an.

NB : Les femmes enceintes et les enfants ne sont pas concernées par cette procédure. Les angioedèmes aux IEC ne sont pas concernés par cette procédure.

II. PROCEDURES

	Femmes	Hommes
Première intention	Macroprogestatifs (femmes non ménopausées) (ex : Luteran ^R : 10 mg/j sans arrêt)	Acide tranexamique 1 gramme x3 /j
Deuxième intention	Acide tranexamique : 1 gramme x3 /j	Danazol : dose < 200mg/j (sauf pour les AEH à C1Inh normal)
Troisième intention	Danazol : dose < 200mg/j (sauf pour les AEH à C1Inh normal)	Concentré de C1Inh (Cinryze ^R) : 1000 UI 2 fois par semaine en IVL.
Quatrième intention	Concentré de C1Inh (Cinryze ^R) : 1000 UI 2 fois par semaine en IVL.	

III. SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS DE FOND

Tous ces traitements doivent être utilisés en l'absence de contre-indications.

Risque de Grossesse : Seul les macroprogestatifs sont contraceptifs ; le danazol n'est en aucun cas contraceptif.

Macroprogestatifs : surveillance annuelle du bilan hépatique.

Une consultation gynécologique préalable est souhaitable ainsi qu'un suivi annuel.

Danazol: Surveillance annuelle du bilan hépatique, du bilan lipidique et de l'échographie hépatique. Surveillance régulière de la tension artérielle.

Ce traitement est contre indiqué en cas de risque carcinologique et d'antécédents de thromboses.

En cas de grossesse, le danazol doit être arrêté le plus tôt possible.

Acide tranexamique : Surveillance annuelle du bilan hépatique, des enzymes musculaires et de l'examen ophtalmologique.

Ce traitement est contre indiqué en cas de risque de pathologies thrombo-emboliques artérielles et/ou veineuses.