



HAL
open science

Description des crises d'angioedème motivant un appel sur le téléphone d'astreinte du centre de référence des angioedèmes à kinines

Nicolas Simon

► **To cite this version:**

Nicolas Simon. Description des crises d'angioedème motivant un appel sur le téléphone d'astreinte du centre de référence des angioedèmes à kinines. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01896397

HAL Id: dumas-01896397

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01896397v1>

Submitted on 16 Oct 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2018

DESCRIPTION DES CRISES D'ANGIOEDEME MOTIVANT UN APPEL SUR LE TELEPHONE D'ASTREINTE DU CENTRE DE REFERENCE DES ANGIOEDEMES A KININES.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Nicolas SIMON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 09 OCTOBRE 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Pr Laurence BOUILLET (Président du jury)

Dr Isabelle BOCCON GIBOD (directrice de thèse)

Pr Guillaume DEBATY

Pr Marie-Thérèse LECCIA

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

J'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé tout au long de ma formation :

Merci au Dr Stéphane VINZIO de m'avoir appris à être systématique quand j'étais un bébé interne, au Dr Elena CHIDLOVSKI, puis aux Dr Annick BOSSERAY et DR Barbara COLOMBE ainsi qu'au Dr Maxime LUGOSI d'avoir poursuivi ce laborieux enseignement.

Merci au Dr Alban DEROUX également : depuis mon premier jour d'externat tu me supportes et tu restes encore disponible quand besoin !

Merci infiniment au Dr Isabelle BOCCON GIBOD qui en plus d'avoir été mon directeur de thèse, a été disponible pour me soutenir et me conseiller dans l'élaboration de celle-ci.

Merci au Pr Laurence BOUILLET, de m'avoir encadré tout au long de mon internat et encore merci de présider le jury de thèse.

Merci au Pr Marie Thérèse LECCIA et au Pr Guillaume DEBATY de faire partie du jury de thèse malgré vos emplois du temps chargés.

Merci également aux médecins qui ont pris le temps de répondre à mes demandes de renseignements cliniques.

Merci aux équipes des services qui m'ont accueilli pendant mon internat (médecine interne à la clinique mutualiste, UIMAGE, 3°A, 3°C, le service de néphrologie d'Annecy, la réanimation médicale, l'hôpital de jour, la pneumologie, et enfin l'hématologie).

Merci à tous mes co internes et chefs que je n'ai pas cités pour tous les moments mémorables que j'ai passé pendant 5 ans.

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenu (même si souvent à contrecœur il faut l'avouer), sauf Antoine.

Et aussi merci à mes amis, que je ne citerais pas par fainéantise. Malgré vos troubles neurocognitifs parfois extrêmement sévères, vous êtes tous grave les meilleurs.

Résumé de la thèse:

Introduction : Les angioedèmes(AE) sont des gonflements sous cutanés ou sous-muqueux aigus, localisés, régressant en quelques heures ou jours. Leur traitement et gravité sont différents s'il s'agit d'un AE médié par le mastocyte (histamine majoritairement libérée lors de leur dégranulation en cas d'allergie ou d'urticaire chronique par exemple), ou d'un AE médié par la bradykinine (pour les AE héréditaires ou liés aux IEC par exemple). Il n'existe pas de test diagnostic permettant de différencier ces formes d'AE en urgence actuellement.

Objectif : L'objectif principal était la description des diagnostics cliniques posés à l'issue d'un appel sur le téléphone d'astreinte du CREAK pour des patients non suivis pour AE et la recherche de différences dans la présentation des crises entre les groupes

Matériel et méthodes : Les appelants de l'astreinte étaient contactés afin de remplir une fiche de renseignements cliniques de l'épisode d'AE, et les patients étaient classés dans les groupes AE en présence d'un bloqueur du système rénine angiotensine (AESRAA), AE mastocytaires (MC-AE) et AE possiblement bradykiniques non médicamenteux (AEB).

Résultats : 88 patients ont été recrutés. 41 (48.8%) dans le groupe AESRAA, 39 (46.4%) dans le groupe MC-AE, et 4 (4.8%) dans le groupe AEB. Les patients du groupe AESRAA présentaient plus fréquemment une atteinte de la langue et des voies aériennes supérieures, et une tendance statistique ($p=0.057$) à une hospitalisation plus fréquente en réanimation par rapport au groupe AE mastocytaire.

Conclusion : Cette étude souligne l'importance des formes d'AESRAA dont le diagnostic de certitude d'AE bradykinique lié au traitement est impossible à porter à l'heure actuelle en urgence, et dont la prise en charge nécessite fréquemment des

traitements spécifiques, onéreux et pour certains d'entre eux sous tension d'approvisionnement actuellement.

MOTS CLES : Angioedème, bradykinine, IEC, mastocyte, histamine, Angioedème héréditaire.

DESCRIPTION OF ANGIOEDEMA EPISODES PROMPTING A CALL ON THE BRADYKIN MEDIATED ANGIOEDEMA REFERENCE CENTRE ON-CALL HOTLINE.

Introduction: Angioedema (AE) are acute, localized subcutaneous swellings that regress over hours or days. Their severity and treatment differ depending on the underlying cause: histamin or bradykinin mediated angioedema. To this date, no reliable diagnostic tests are available to rapidly differentiate these forms of AE.

Objective: This study aimed to describe the possible clinical diagnosis of an AE episode after a call on the french national reference centre for AE(CREAK) hotline.

Methods: Physicians calling on the CREAK hotline were asked to fill a clinical description form for the AE episode. Patients were classified in the groups AE in the presence of a renin-angiotensin blocker (AESRAA), mast cell mediated AE (MC-AE) and bradykinin mediated AE in the absence of a renin-angiotensin blocker (AEB).

Results: 88 patients were included. 41 (48.8%) in the AESRAA group, 39 (46.4%) in the MC-AE group, and 4 (4.8%) in the AEB group. The patients in the AESRAA group had more lingual and respiratory AE, and a tendency ($p=0.057$) to more frequently require monitoring in an intensive care unit.

Conclusion: This study highlights the importance of AE in the presence of a SRAA blocker. The absence of diagnostic criteria or tests of these forms of AE make the use of costly and restricted treatments unavoidable.

Sommaire :

I.	Introduction	14
a.	Définitions et classification des angioedèmes :	14
-	AE mastocytaires.....	15
-	AE bradykiniques.....	16
-	Autres causes :	21
-	Classification des AE sans urticaire.....	21
b.	Traitement des crises :	22
-	AE Bradykiniques :	22
-	AE Mastocytaires :	23
c.	Enjeux et complexité de la prise en charge en urgence d'un angioedème chez un patient non suivi :	24
d.	Présentation du CREAK :	27
II.	Matériel et méthodes	29
a.	Recensement des cas :	29
b.	Analyses statistiques :	30
c.	Diagnosics cliniques à l'issue de l'appel :	30
III.	Résultats	31
a.	Diagnosics à l'issue de l'appel	31
b.	Caractéristiques de la population.....	32
c.	Groupe AE SRAA.....	34
d.	Groupe MC-AE	35
e.	Groupe AEB.....	36
f.	Comparaison des groupes	38
g.	Origine des appels.....	42
IV.	Discussion :	45
a.	Etiologies des AE dans notre étude :	45
b.	Caractéristiques des groupes :	46
c.	Caractéristiques des crises :	47
d.	Caractéristiques des appelants :	48
V.	Annexes	52
VI.	Références bibliographiques :	55

I. Introduction

a. Définitions et classification des angioedèmes :

L'angioedème(AE) se définit par un gonflement localisé et transitoire des tissus sous cutanés et sous muqueux, non érythémateux, non prurigineux. Il est causé par une augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire en lien avec un relargage de médiateurs vasoactifs. Il peut concerner toutes les parties du corps et en particulier des zones où le tissu conjonctif est lâche telles que le visage les extrémités (mains, pieds), les organes génitaux externes ainsi que toutes les muqueuses incluant les voies aériennes supérieures et le tube digestif. Il peut être associé, ou non à de l'urticaire, qui est en est l'équivalent dans le tissu cutané.

Les AE sont classifiés en fonction du médiateur vasoactif responsable des symptômes : AE mastocytaires (principalement histaminiques allergiques ou non allergiques), bradykiniques, AE sous antiinflammatoires non stéroïdiens(AINS) et les autres dont les causes sont moins connues. (Syndrome de Gleich, syndrome de McDuffie..). Une étude dans un centre tertiaire italien estime que 49% des AE sans éruptions urticarienne sont mastocytaires (33% idiopathiques, 16% allergiques), 36% sont bradykiniques (25% en lien avec un déficit en C1 inhibiteur (C1inh), 11% en lien avec un traitement par bloqueur du système rénine angiotensine). Les autres AE étaient en lien avec une maladie auto immune ou une infection dans 7% des cas, d'origine idiopathique non histaminique dans 5% des cas, et 3% étaient d'étiologie non spécifiée [1]. Une autre étude dans un centre italien spécialisé en angioedèmes estime qu'environ 70% des AE acquis sans urticaire sont d'origine mastocytaire. [2]

- AE mastocytaires

Les AE mastocytaires sont causés par la dégranulation des mastocytes, via une libération d'histamine et d'autres médiateurs biologiques (leucotriènes..) se présentent sous la forme d'AE se développant rapidement, peuvent concerner toute partie du corps, et survenir à tout âge ; lorsque les épisodes sont récurrents, sa prise en charge est celle de l'urticaire chronique spontanée.

Ils sont fréquemment associés à une urticaire. Ces formes d'AE peuvent être d'origine allergique, médiés par les immunoglobulines E, survenant au maximum 2 heures après l'exposition à un allergène, après une phase préalable de sensibilisation. Ils peuvent également être non allergiques ou idiopathiques (jusque 80% des AE mastocytaires), et correspondent au même spectre physiopathologique que l'urticaire chronique spontanée, au cours de laquelle 10% environ des patients peuvent présenter des AE isolés sans urticaire [3]. Les crises sont alors déclenchées par une activation non allergique des mastocytes par des facteurs médicamenteux, alimentaires, infectieux...Les AE mastocytaires non allergiques ont exceptionnellement été associés au décès de patients [4].

Les AE mastocytaires peuvent être isolés (sans éruption urticarienne) : dans la classification de Cicardi de 2014 concernant les AE isolés, ils sont classés suivant leur réponse aux antihistaminiques (IH-AAE : idiopathic-histaminergic ou InH-AAE : idiopathic non-histaminergic)

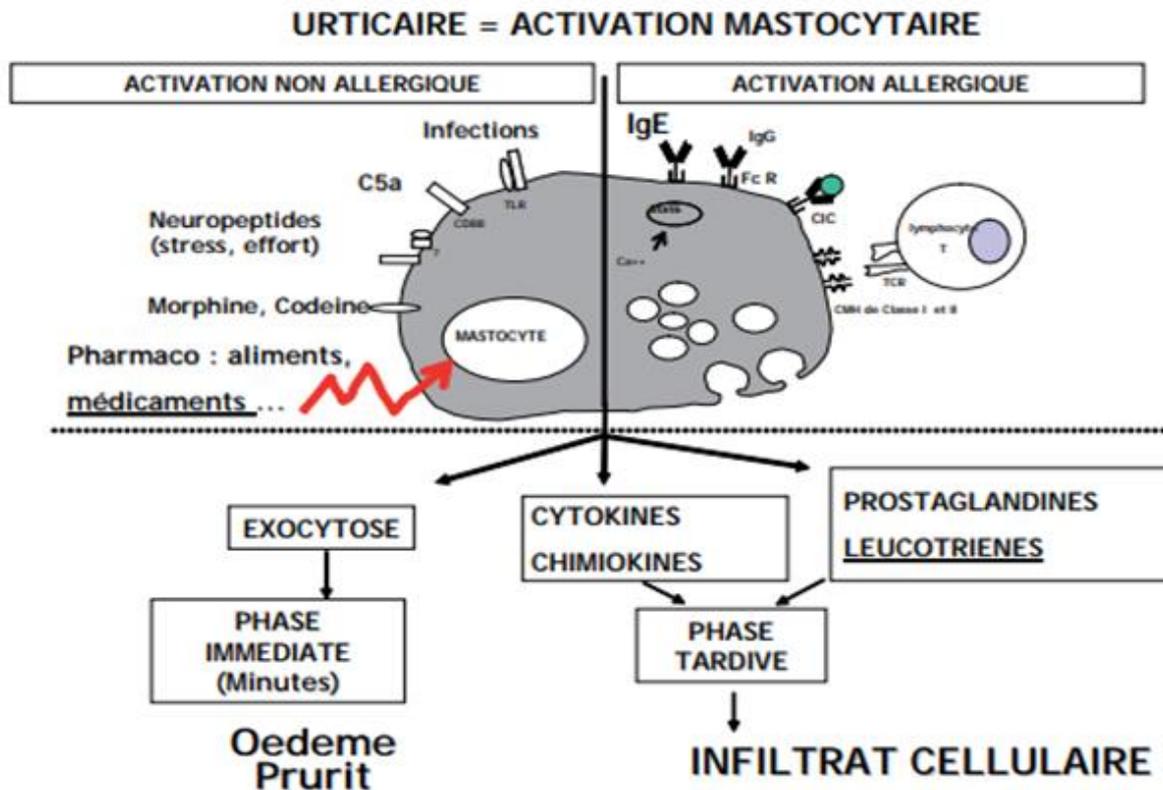


Figure 1 : Nicolas et al, Ann dermatol venereol 2009

- AE bradykiniques

Ces AE sont causés par une production massive, brutale, localisée et insuffisamment contrôlée de bradykinine. Ils se présentent comme des AE isolés et récidivants, et ne sont pas associés à une éruption urticarienne. Les AE durent plus longtemps que les formes mastocytaires (2-5 jours). Ils concernent le plus souvent le visage, la langue, les voies aériennes supérieures, les extrémités, les organes génitaux et le tube digestif. (Crises abdominales extrêmement douloureuses avec tableaux sub-occlusifs souvent associés à des vomissements et des diarrhées de débâcle post-crise).

La bradykinine appartient à la famille des kinines, qui sont des peptides capables d'activer les cellules endothéliales, causant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Elle a une demi-vie plasmatique courte (environ 30

secondes) et a donc une action locale. Les kinines sont produites par la coupure enzymatique d'un précurseur, les Kininogènes de haut poids moléculaire (HK) par des enzymes appelées kininogénases (la prékallibréine plasmatique). Lors d'une lésion endothéliale, il y a activation de la phase contact avec transformation du facteur XII de la coagulation, ou facteur Hageman, en facteur XII activé, qui va cliver la prékallibréine plasmatique en Kallibréine. La Kallibréine plasmatique va libérer de la bradykinine à partir de HK, et va aussi amplifier l'activation du facteur XII.

La Bradykinine est ensuite rapidement dégradée par plusieurs enzymes appelées kininases. (Principalement l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais aussi l'aminopeptidase P, les carboxypeptidases N et M, la dipeptidyl peptidase IV (DPPIV). Ce système est étroitement régulé par plusieurs serpinines (enzymes inhibant les protéases à sérines) dont le C1inh. Le C1inh inhibe l'activation du facteur XII, de la prékallibréine, et l'activité de la kallibréine plasmatique. Il inhibe également la plasmine du système de coagulation qui a une activité kininogénase.

Un déficit quantitatif ou fonctionnel en C1inh entraîne donc une augmentation de la production de bradykinine.

Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine causera lui une diminution de la dégradation de la bradykinine.

La cascade enzymatique de génération de la bradykinine est résumée dans la figure 2.

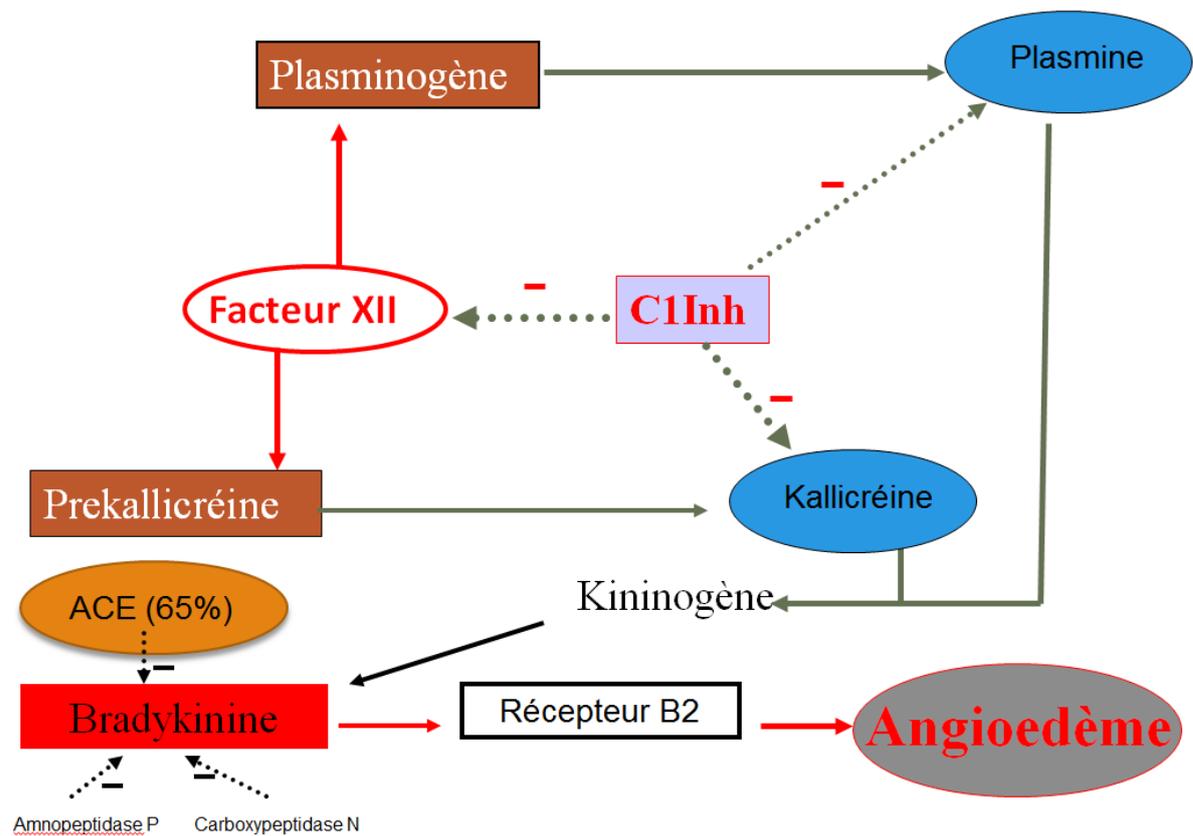


Figure 2 : le système kinine-kallicréine (BOCCON GIBOD et al).

(ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine)

Il existe plusieurs formes d'AE bradykiniques, séparés entre formes acquises et héréditaires :

L'AE acquis en lien avec la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) ou d'inhibiteurs directs de la rénine (ACEI-AAE dans la classification de Cicardi). Cette forme d'angioedème, touchant 0.7% des patients traités par IEC et 0.13% des patients traités par ARA2. 50% des cas débutent la première semaine de prise, mais les symptômes peuvent débuter plusieurs années après le début de la prise [5]. L'angioedème atteint surtout le visage et les voies aériennes supérieures (25% de décès en l'absence de

traitement pour les atteintes des voies aériennes supérieures [6]). Ce type d'angioedème est favorisé par la prise concomitante de racécadotril, d'inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase IV(DPP4) (augmentation des AE avec un odds ratio de 4.57), d'inhibiteurs de mTOR (augmentation des AE avec un odds ratio de 5) et en cas de thrombolyse par altéplase (2% thrombolysés pour AVC font un AE de la face) [6]. Il n'y a pas d'examen complémentaire permettant de l'affirmer (le dosage pondéral et fonctionnel du C1inh est normal), il est diagnostiqué devant des épisodes d'AE inexplicables dans un contexte de prise d'IEC ou d'ARA 2. Le traitement en cause est contre indiqué à vie, et les crises nécessitent l'utilisation de traitements spécifiques des AE bradykiniques. Il est à noter que les AE peuvent récidiver jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement dans 46% des cas [7]. Plus récemment, l'ENTRESTO ®, association Valsartan – sacubitril (inhibiteur de la néprylisine) a été associé à des AE dont la prévalence était supérieure à celle attendue lors de la prise d'ARA2 (rapportée à 0.45%), et était supérieure à celle des patients traités par Enalapril (0.24%), ce traitement fait l'objet d'une surveillance particulière [8].

L'angioedème acquis avec déficit en C1inh, (C1-INH-AAE dans la classification de Cicardi), diagnostiqué devant des épisodes récidivants d'AE avec un abaissement du C1inh, en l'absence de mutation du gène du C1inh ou d'antécédents familiaux, est une maladie rare, dont la prévalence est estimée à 1 sur 500 000. Cette forme est fréquemment associée à un syndrome lymphoprolifératif, parfois à des maladies auto immunes ou peut être isolée. Il peut y avoir la présence d'un anticorps anti C1inh qui augmente la clairance du C1inh, ou une consommation du C1inh par des complexes immuns ou un clone lymphoïde. Le C1Inh pondéral et fonctionnel est abaissé (<50%) ainsi que le C1 q dans 70% des cas [9].

L'AE héréditaire avec déficit en C1inh (C1-INH-HAE dans la classification de Cicardi) (avec C1inh diminué (Type 1) ou présent en quantité normale mais non fonctionnel (Type 2)). Dans les 2 cas, le C1Inh fonctionnel est abaissé à moins de 50%: celui-ci devra donc être dosé en priorité pour ne pas omettre un AEH de type 2 (dosage pondéral de C1Inh normal) Jusqu'à 25% des patients ont une mutation *de novo*. L'expression clinique est variable selon les patients. 90% des patients ont des crises abdominales, 50% ont au moins une crise laryngée dans leur vie. Les crises laryngées représentent environ 5% de toutes les crises. [10]. Cette forme est liée à une mutation le plus souvent hétérozygote du gène SERPING1. La prévalence estimée en est de 2.6/100 000 habitants à Paris, et on estime que 1565 patients en sont atteints en France (type 1 et 2 confondus) [11]. Elle est de 1.09 à 1.51/100 000 habitants en Espagne [12].

L'angioedème héréditaire à C1inh normal avec mutation du FXII (FXII-HAE dans la classification de Cicardi) concerne en majorité les femmes qui (pathologie le plus souvent hormonosensible). La présentation clinique et le traitement sont similaires à celles des AE héréditaires bradykiniques (le début de la maladie semble cependant plus tardif). Ces formes sont très sensibles aux œstrogènes (contraception, grossesse) qui déclenchent volontiers les crises. Une mutation gain de fonction du facteur XII a été mise en évidence chez certains des patients en 2006. Cette mutation semble baisser le seuil d'activation de la phase contact et augmente l'activation du Facteur 12 par le plasminogène, résultant en une synthèse accrue de bradykinine [13-15]. Plus récemment, ont été décrits des mutations des gènes du plasminogène [16] et de l'Angiopoïétine 1 [17].

L'angioedème héréditaire à C1 inhibiteur normal de cause inconnue (U-HAE dans la classification de Cicardi) regroupe les patients présentant des angioedème

héréditaires avec des présentations cliniques similaires aux autres formes d'AE médiés par la bradykinine, avec un dosage pondéral et une fonction normale du C1 inhibiteur, en absence de mutation SERPING1, du facteur XII, du plasminogène et de l'Angiotensinogène 1. Le traitement est similaire aux autres angioedème médiés par la bradykinine.

- Autres causes :

Il existe d'autres étiologies d'AE que nous ne détaillerons pas ici : AE acquis non histaminique idiopathique (InH-AAE dans la classification de Cicardi), AE sous AINS par inhibition de la cyclo-oxygénase 1, syndrome de Gleich, de McDuffie.

- Classification des AE sans urticaire

La classification utilisée pour les AE isolés a été définie par un consensus de l'European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) en 2014 en fonction du caractère héréditaire ou acquis et des caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie, dont le médiateur vasoactif en cause [18].

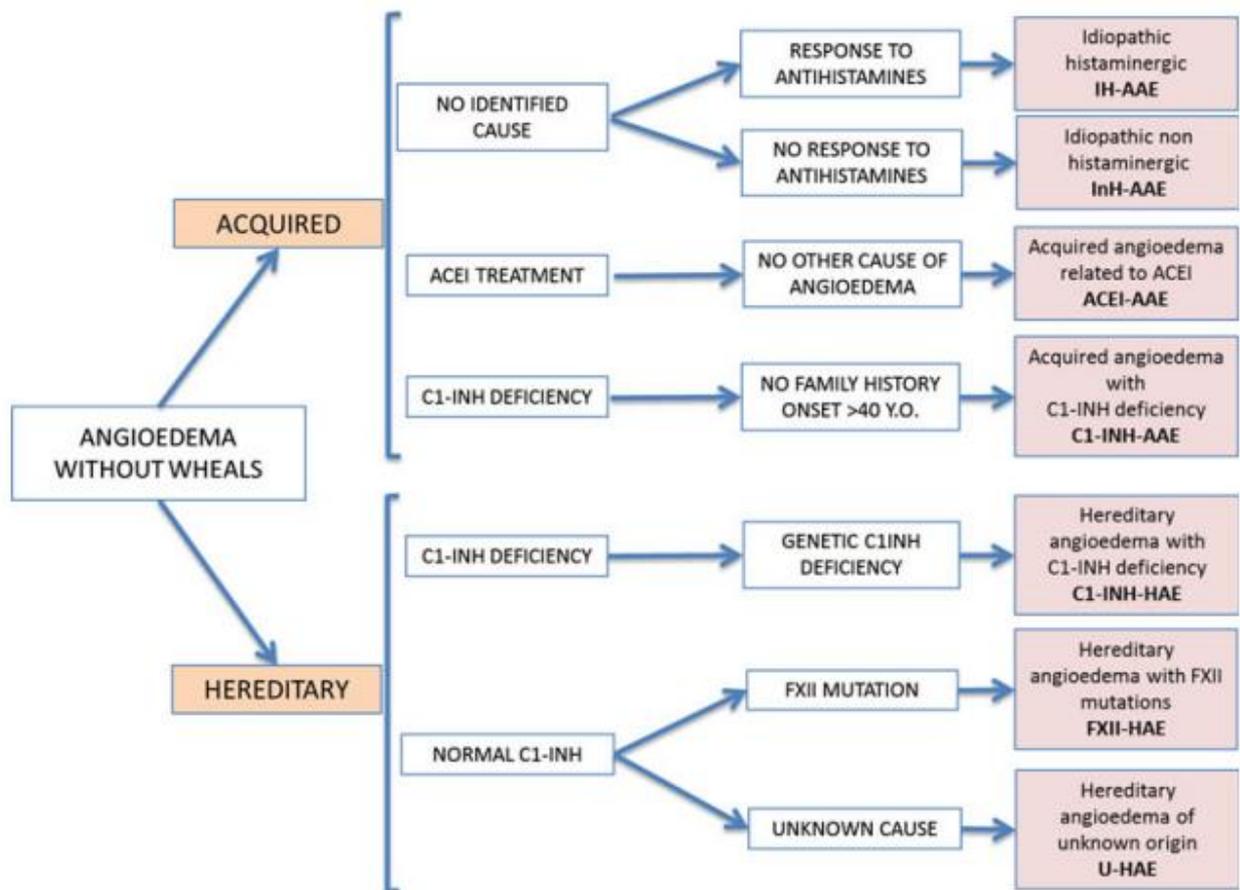


Figure 3 : résumé de la classification étiologique des AE isolés par l'EAACI 2014, Cicardi et al. (Wheals : Urticaire. ACEi : IEC)

b. Traitement des crises :

- AE Bradykiniques :

Les crises sévères sont définies par un AE touchant le visage, le cou ou les voies aériennes, ou une crise abdominale avec une évaluation par le patient sur une échelle visuelle analogique d'une douleur supérieure à 7. En cas d'atteinte non sévère, on peut proposer une abstention thérapeutique, ou un traitement par acide tranexamique (efficacité médiocre en traitement de la crise). En cas d'échec, ou de crise sévère, le traitement nécessitera l'administration de concentré de C1 inhibiteur plasmatique (humain ou recombinant), ou de l'icatibant (antagoniste des récepteurs B2 à la bradykinine). Il n'y a pas de supériorité d'un traitement qui ait été démontrée,

mais du fait de l'absence de données de tolérance chez l'enfant et la femme enceinte du Conestat alfa et de l'icatibant, et des difficultés d'approvisionnement des dérivés plasmatiques humains et recombinants de C1 inhibiteur, il est actuellement recommandé d'utiliser en priorité, chez l'adulte, de l'icatibant et de contourner les concentrés de C1inh pour les enfants en dessous de 2 ans et les femmes enceintes. En cas d'échec, une deuxième injection d'icatibant après 6 heures est possible. En cas de nécessité absolue et en l'absence des produits susmentionnés, un traitement par plasma frais congelé (2 unités) est possible. Le traitement doit être administré le plus tôt possible. Enfin, il faut rappeler que l'intubation oro-trachéale peut aggraver brutalement l'œdème laryngé, aussi celle-ci est à éviter, et il faut discuter une trachéotomie d'emblée si nécessaire [19 ; 20].

- AE Mastocytaires :

Pour les AE mastocytaires, il repose sur les antihistaminiques, quel qu'en soit la cause [3 ; 21]. En cas de signes de gravité, un traitement par adrénaline peut être indiqué, essentiellement au cours d'une réaction allergique ou plus rarement d'une mastocytose systémique. Les recommandations d'utilisation d'adrénaline s'appuient sur la classification de Ring et Messmer de 1977 et sont résumées dans la figure 4 :

GRADE	SYMPTÔMES	TRAITEMENT
I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire, angioedème	Antihistaminiques per os ou IVL (2 ampoules de chlorphéniramine)
II	Au moins 2 organes atteints parmi les 3 suivants : -Atteinte cutanée : érythème, urticaire, angioedème - Atteinte respiratoire : toux, dyspnée, bronchospasme -Atteinte digestive : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées	-Adrénaline : bolus de 10-20 ug - Salbutamol en aérosol en cas de bronchospasme -Antihistaminiques per os ou IVL (2 ampoules de chlorphéniramine)
III	Hypotension artérielle avec tachycardie ou bradycardie, arythmie, collapsus	-Adrénaline : bolus de 100-200 ug - Salbutamol en aérosol en cas de bronchospasme -Antihistaminiques per os ou IVL (2 ampoules de chlorphéniramine)
IV	Arrêt cardio et/ou respiratoire	- Massage cardiaque - Adrénaline : bolus de 1 mg à renouveler si besoin - Manœuvres habituelles de réanimation -Antihistaminiques en IVL (2 ampoules de chlorphéniramine)

Figure 4 : Stades de l'anaphylaxie selon Ring et Messmer. (Tableau extrait de [3]).

c. Enjeux et complexité de la prise en charge en urgence d'un angioedème chez un patient non suivi :

Chez un patient non suivi consultant pour AE, le diagnostic étiologique et le traitement de la crise peuvent être difficiles : devant des épisodes d'AE, la démarche diagnostique doit comprendre la recherche d'antécédents personnels ou familiaux d'AE, d'urticaire, d'atopie, l'âge de début de l'AE, les traitements pris par le patient, le contexte des crises (afin d'éliminer une origine allergique notamment), la durée des crises, l'association à des symptômes digestifs, à une urticaire, l'élimination de diagnostics différentiels (œdème inflammatoire d'une dermo-hypodermite, Syndrome Cave supérieur, Syndrome de Melkersson-Rosenthal..), mais ces éléments ne permettent souvent qu'une orientation et n'apportent que rarement un diagnostic de certitude.

La figure 5 résume les éléments pouvant orienter vers la nature de l'AE :

Éléments cliniques à rechercher	AE histaminique	AE bradykinique
Urticaire superficielle (concomitante ou non des AE)	OUI mais non constante	NON
Durée des AE	Quelques heures (< 24h) Possible jusqu'à 72h	Quelques jours (3-4 jours) Toujours > 24h
Crises abdominales (tableaux subocclusifs) avec EVA > 7	Absente	Fréquentes et récurrentes Durée de 2 à 3 jours
Contexte	Atopie personnelle ou familiale AINS	IEC Antécédents familiaux (héréditaire) Œstrogènes*
Antihistaminique au long cours	Efficace	Inefficace

Figure 5 – Éléments cliniques orientant vers la nature de l'AE, tirée de [3].

Les AE mastocytaires et bradykiniques ayant des traitements différents, il est important de différencier ces formes. Dans une majorité de patients présentant des AE d'origine mastocytaire, les patients rapportent également des épisodes d'éruption urticarienne. Cependant, l'urticaire chronique est une maladie fréquente (prévalence estimée à 1% de la population [3]), et 10% des patients avec de l'urticaire chronique peuvent ne présenter que des AE isolés [3 ; 22]. De plus, le diagnostic des formes bradykiniques est rendu difficile, notamment dans les formes en lien avec une prise d'IEC/ARA2, mais également du fait des formes à C1inh normal sans mutations connues, pour lesquelles il n'existe aucun test biologique permettant le diagnostic, qui repose alors sur l'interrogatoire et l'évolution de la maladie du patient. Enfin, les tests biologiques pour orienter le clinicien devant une crise d'AE (Dosages du complément, Tryptasémie) chez un patient consultant pour une première crise d'AE ne sont pas des examens disponibles rapidement et la prise en charge thérapeutique en urgence doit se faire sur des éléments cliniques souvent peu spécifiques.

La démarche diagnostique et thérapeutique devant des crises d'AE isolées chez un patient non suivi se présentant aux urgences est donc complexe, et le coût et les tensions d'approvisionnement des traitements des AE d'origine bradykinique rendent la disponibilité d'un avis d'expert importante. La problématique est la prise en charge en urgence d'un symptôme pouvant être en lien avec une maladie fréquente, mais rarement grave (1% de la population serait atteinte d'urticaire chronique, dont 10% n'auraient comme seules manifestation un AE, soit 0.1% de la population) ou une maladie rare, mais potentiellement fatale, et dont les traitements sont contingentés du fait de difficultés d'approvisionnement et de leur prix.

La démarche thérapeutique proposée par le CREAK est résumée dans la figure 6 :

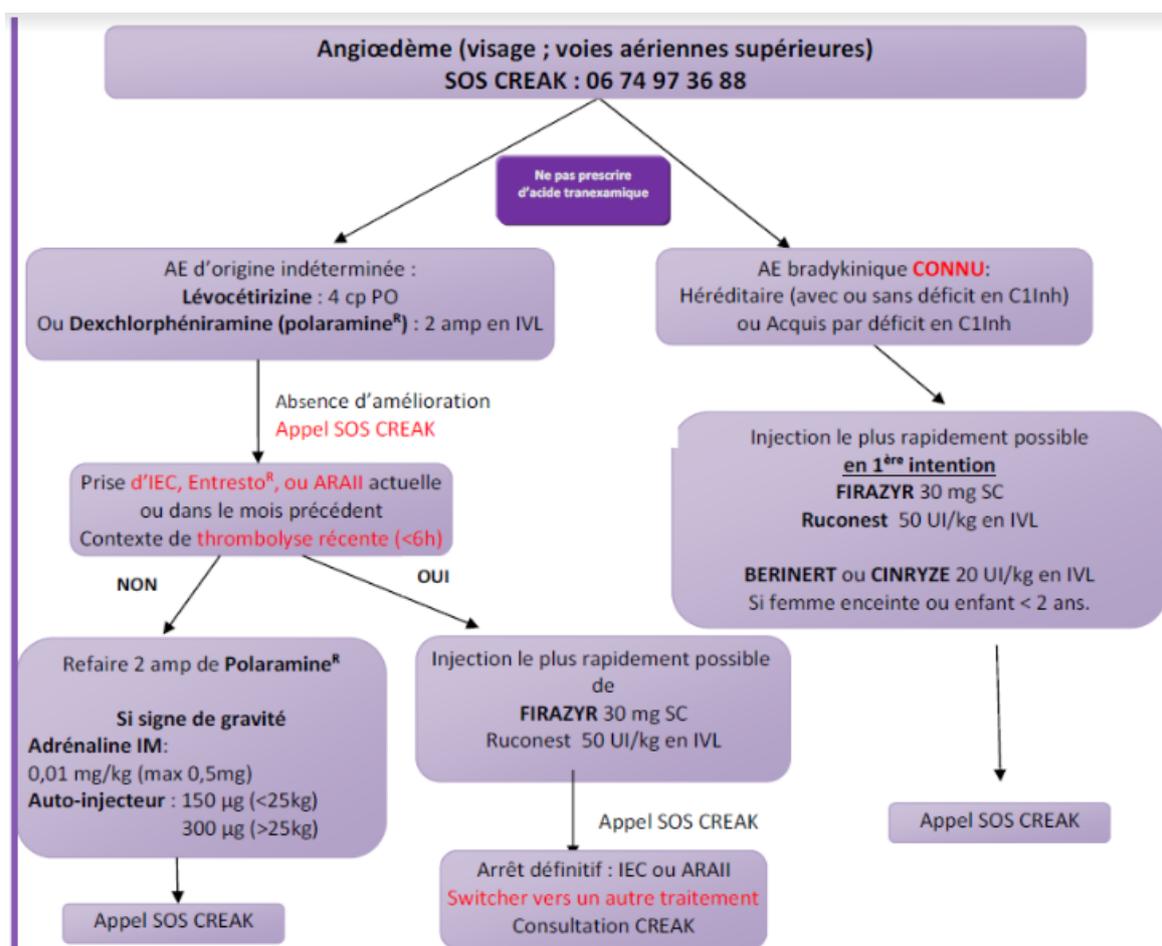


Figure 6 : prise en charge thérapeutique pour un épisode d'AE

d. Présentation du CREAK :

Le CREAK (centre national de référence des angioedèmes à kinines) a été labellisé centre de référence Maladies Rares (CRMR) en 2006 dans le cadre du plan national maladies rares. Il a été reconduit en 2017 par le ministère suite à un nouvel appel d'offre pour le 3ème plan Maladies Rares. Depuis 2016, il fait également partie d'une filière maladies rares (filière Marih). Du fait de la prise en charge des angioedèmes héréditaires, il a étendu son expertise à tous les angioedèmes bradykiniques puis aux angioedèmes mastocytaire en développant un centre de référence européen GA2LEN-UCARE pour la prise en charge de patients porteurs d'UCS (urticaire chronique spontanée).

Le CREAK est composé d'un centre de référence coordinateur (CHU de Grenoble), et de 3 centres de références constitutifs (CHU de Lyon, Lille, Paris – St Antoine) ainsi que de centres de compétences au nombre de 15. En tant que centre de référence coordinateur, le centre de Grenoble a mis en place depuis 2010 un numéro de téléphone d'astreinte 24h/24h joignable par tout professionnel de santé prenant en charge un AE afin d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique de patients présentant un AE. Les enjeux de cette astreinte sont de différencier les formes mastocytaires des formes bradykiniques, et d'en initier le traitement en urgence et le suivi en partenariat avec les centres de compétence et centres de référence constitutifs (réseau d'aval). Les traitements des angioedèmes diffèrent fondamentalement en fonction de sa cause (mastocytaire / bradykinique) avec la problématique du coût des traitements des AE bradykiniques, et la tension actuelle d'approvisionnement de certains traitements des AE bradykiniques, qui rend la prescription adaptée de ces traitements indispensable [23]. Il a été estimé sur des données de pharmacovigilance et de certificats de décès français que le taux de

mortalité par AE est de 0.36/million d'habitants par an, dont 0.14 par million par an pour le AE bradykiniques et 0.009 par million par an pour les AE mastocytaires non allergiques. Cette astreinte permet également la gestion thérapeutique des crises d'angioedèmes chez des patients déjà suivis, notamment pour les formes bradykiniques qui sont des maladies rares et dont la prise en charge reste insuffisamment connue des praticiens actuellement. En effet, environ 99% des patients suivis pour AE bradykinique consultant aux urgences estiment que la connaissance de cette maladie reste insuffisante, et que la connaissance et l'utilisation des traitements de crise n'est pas optimale [24].



Figure 6 : Le CREAK. Centres de référence en rouge, centres de compétence en vert.

II. Matériel et méthodes

L'objectif principal était de décrire les diagnostics cliniques posés à l'issue d'un appel sur le téléphone d'astreinte du CREAK pour des patients non suivis pour angioedème. Les objectifs secondaires étaient la description du terrain, (antécédents d'AE ou d'urticaire, traitements..) des crises, (durée, localisation), des traitements administrés en fonction du médiateur causal supposé de l'épisode d'AE. Nous avons également réalisé une description de l'origine des appels en fonction de la structure et de la zone géographique de l'appelant.

a. Recensement des cas :

Tous les appelants de la Hotline CREAK entre mars et aout 2018 ont été recontactés par email afin de remplir un formulaire de données cliniques et paracliniques concernant la crise d'AE pour laquelle ils appelaient (Annexe 1). Les données cliniques (genre, âge, antécédents personnels ou familiaux d'urticaire ou d'AE, nombre d'épisodes ayant précédé à l'appel, durée de la crise, localisation de l'AE, traitements utilisés pour la crise) ont été relevées. En cas de données manquantes et d'absence de réponse du praticien qui avait passé l'appel, le patient a été contacté téléphoniquement si celui-ci avait donné son accord à un entretien téléphonique dans les suites de l'avis.

Les appels concernant des patients déjà suivis (pour un avis sur un traitement de crise, de fond ou prophylactique) ont été exclus.

Les informations « minimales » pour inclusion d'un appel étaient les descriptions des crises (AE, urticaire et localisation de l'AE), les traitements en cours (notamment IEC/ARA2), le traitement utilisé pour la crise, l'âge et le sexe du patient.

b. Analyses statistiques :

Les variables quantitatives continues sont exprimées en moyennes +/- écart-types si elles suivent une loi normale ou médianes (25-75eme percentile) dans le cas contraire (vérification de la normalité des variables par un test de Shapiro-Wilk et analyse d'histogramme). Les variables quantitatives discrètes sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentage). Les variables quantitatives continues ont été comparées par test de Kruskal Wallis ou test T de student. Les fréquences des variables qualitatives ont été comparées par test de Fisher ou Chi2 lorsqu'applicable. Les résultats étaient considérées comme significatifs pour un p inférieur à 0.05.

c. Diagnostics cliniques à l'issue de l'appel :

Les patients étaient classifiés dans les groupes « Angioedème médiés par les mastocytes » (MC-AE), « Angioedème en présence d'inhibiteur du système rénine-angiotensine » (AE SRAA) et « Angioedème possiblement bradykinique » (AEB).

Les patients étaient classifiés dans le groupe MC-AE en cas d'angioedème associé à une éruption urticarienne, ou d'une symptomatologie d'évolution rapidement favorable, spontanément ou après un traitement par antihistaminiques et/ou corticothérapie.

Les patients étaient classifiés dans le groupe AE SRAA en cas d'angioedème sans urticaire, chez des patients traités par IEC ou ARA2.

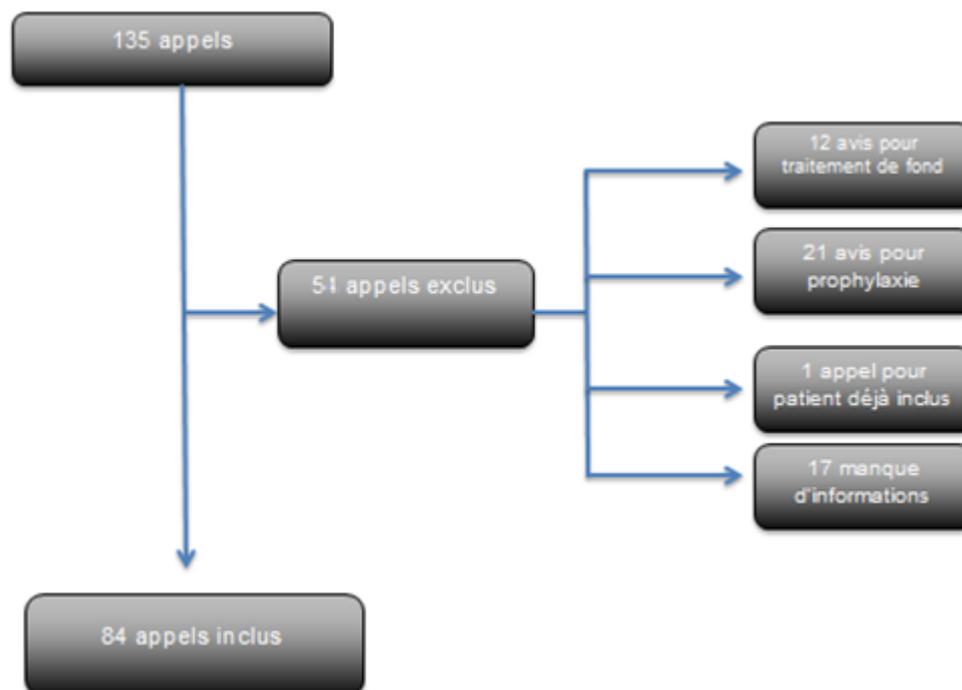
Les patients étaient classifiés dans le groupe AEB en cas d'angioedème sans urticaire, si la régression des symptômes avait nécessité l'utilisation de traitements spécifiques des angioedèmes à bradykinine (icatibant, concentrés de C1 inhibiteur humain ou recombinant), d'emblée (formes graves, administrations incorrectes) ou suite à un échec des traitements de l'AE mastocytaire.

III. Résultats

a. Diagnostics à l'issue de l'appel

135 appels ont été reçus et tracés sur la période d'intérêt. 12 étaient des demandes d'avis thérapeutiques pour des patients connus, 21 étaient des avis pour la prophylaxie avant une intervention chirurgicale chez des patients connus pour avoir un AE médié par la bradykinine. Un seul patient a fait l'objet de deux appels sur la période d'intérêt. (deuxième appel non inclus)

84 patients ont été inclus. Les informations étaient incomplètes pour 26 patients mais le compte rendu joint par l'appelant était suffisamment informatif pour l'inclusion. (Dont 16 chez qui le formulaire n'avait pas été rempli et sans coordonnées de patient, et 10 patients qui n'ont pas répondu pour informations complémentaires) 17 appels ont été exclus du fait du manque d'information et de la non réponse des praticiens ayant appelé l'astreinte, et de l'absence de coordonnées du patient.



A l'issue de l'appel, 41 patients étaient classés dans le groupe AESRAA (48.8%), 39 dans le groupe MC-AE (46.4%) et 4 dans le groupe AEB (4.8%), soit 45 patients avec un AE d'origine bradykinique probable.

b. Caractéristiques de la population

84 patients au total ont été inclus. Il y avait 42 hommes et 42 femmes. L'âge médian était de 59 ans (39-69.5). 45 patients avaient déjà eu au moins un épisode d'AE avant l'appel (53.6%). Le nombre médian d'épisode d'AE avant l'appel était de 1 (0-1). Cependant, 11 patients avaient des épisodes d'AE récurrents non quantifiés et n'ont pas pu être intégrés au calcul du nombre médian d'épisodes d'AE précédant l'appel. 13 patients avaient déjà eu un épisode d'urticaire avant l'appel (15.5%). 38 Patients étaient traités par IEC (42.2%) et 7 par ARA2 (8.3%), aucun patient n'était traité par IEC et ARA2 de façon concomitante. 5 Patients avaient reçu des AINS dans le mois précédent l'épisode d'AE (5.9%). 1 Seul patient avait des antécédents familiaux d'AE (1.2%).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Population totale	
Sexe ratio (H /F)	1 (42/42)
Age médian	59 (39-69.5)
ATCD d'AE	45 (53.6%)
ATCD d'urticaire	13(15.5%)
IEC	38 (42.2%)
ARA2	7 (8.3%)
AINS	5 (5.9%)
ATCD familiaux d'AO	1 (1.2%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

La durée de la crise ayant motivé l'appel était renseignée chez 78 patients. Elle était inférieure à 24 heures pour 48 patients (57.1%), entre 24 et 72h pour 21 patients (25%) et supérieure à 72h pour 9 patients (10.7%). Lors de la crise ayant motivé l'appel, 83 patients présentaient un AE (98.8%), 17 présentaient une urticaire (20.2%), un seul patient présentait une urticaire isolée (1.2%). L'AE atteignait le visage chez 55 patients (65.5%), la langue chez 36 patients (42.9%) les voies aériennes supérieures chez 19 patients (22.6%), les extrémités chez 7 patients (8.3%) et 3 patients présentaient une douleur abdominale (3.6%). Les localisations de la crise n'étaient pas renseignées pour un patient (1.2%). L'AE concernait plusieurs zones anatomiques chez 29 patients (34.5%). Lors des crises, 80 patients ont reçu des antihistaminiques (95.2%), 44 des corticoïdes (52.4%), 15 de l'adrénaline (17.9%) (Dont 13 par aérosols et 2 par intraveineux), 13 de l'acide tranexamique (15.5%), 5 du C1 inhibiteur humain (6%), 17 de l'icatibant (20.2%), 9 patients ont été hospitalisé dans un service de réanimation (10.7%), dont 2 qui ont nécessité une intubation oro-trachéale.

Le résumé des caractéristiques des crises chez la population totale de l'étude est résumé dans le tableau 2.

Population totale						
Durée de la crise	<24h	24-72h	>72h			
	48 (57.1%)	21 (25%)	9 (10.7%)			
Urticaire pendant la crise	17 (20.2%)					
Localisation de l'AE	Visage	Langue	Respiratoire	Extrémités	Abdominal	
	55 (65.5%)	36 (42.9%)	19 (22.6%)	7 (8.3%)	3 (3.6%)	
Traitement de la crise	Anti H1	Corticoïdes	Adrénaline	Exacyl	Icatibant/ C1 INH	Réanimation
	80(95.2%)	44 (52.4%)	15 (17.9%)	13 (15.5%)	22 (26.2%)	9 (10.7%)

Tableau 2 : Caractéristiques des crises dans la population de l'étude

c. Groupe AE SRAA

41 patients présentaient un AE dans un contexte de traitement par IEC ou ARA2 (48.8%). 23 des patients étaient des hommes et 18 des femmes. L'âge médian des patients était de 69 ans (62-75). 22 avaient déjà eu au moins un épisode d'AE avant l'appel (53.7%). Le nombre médian d'épisode d'AE avant l'appel était de 1. 1 patient avait déjà eu un épisode d'urticaire avant l'appel (2.4%). 2 patients avaient reçu des AINS dans le mois précédent l'épisode d'AE (4.9%). 1 seul patient avait des antécédents familiaux d'AE (2.4%).

La durée de la crise ayant motivé l'appel était inférieure à 24 heures pour 24 patients (58.5%), entre 24 et 72h pour 12 patients (29.3%) et supérieure à 72h pour 3 patients (7.3%). Lors de la crise ayant motivé l'appel, 41 patients présentaient un AE (100%), aucun ne présentait d'urticaire (par définition). L'AE atteignait le visage chez 22 patients (53.7%), la langue chez 24 patients (58.5%) les voies respiratoires chez 19 patients (29.3%), les extrémités chez 1 patient (2.4%) et 1 patient présentait une douleur abdominale (2.4%). Les localisations de la crise étaient renseignées pour tous les patients. L'AE concernait plusieurs zones anatomiques chez 15 patients (36.6%). Lors des crises, 37 patients ont reçu des antihistaminiques (90.2%), 24 des corticoïdes (58.5%), 8 de l'adrénaline (19.5%) (Dont 7 par aérosols et 1 par intraveineux), 9 de l'acide tranexamique (22%), 4 du C1 inhibiteur humain (9.8%), 15 de l'icatibant (36.6%), 7 patients ont été hospitalisé dans un service de réanimation (17.1%), dont 1 qui a nécessité une intubation oro-trachéale.

3 des patients étaient traités par inhibiteur de mTOR (7.3%), et 4 par inhibiteur de la DPP4 (9.8%), dont un patient qui recevait les deux. On note qu'un seul des patients traités par association bloqueur du SRAA + inhibiteur de mTOR et/ou de la DPP4 n'a

pas reçu de C1 inhibiteur ou d'icatibant, et 2 ont nécessité une hospitalisation en réanimation.

d. Groupe MC-AE

39 des patients présentaient un AE médié par les mastocytes (46.4%). 21 des patients étaient des femmes et 18 des hommes. L'âge médian des patients était de 40.5 ans (28-57.8). 21 avaient déjà eu au moins un épisode d'AE avant l'appel (53.9%). Le nombre médian d'épisode d'AE avant l'appel était de 1. Douze patients avaient déjà eu un épisode d'urticaire avant l'appel (29.3%). 4 patients étaient traités par IEC et aucun par ARA2 (10.3%) mais avaient présenté une urticaire associée à l'AE lors de la crise motivant l'appel. 2 Patients avaient reçu des AINS dans le mois précédent l'épisode d'AE (5.1%). Aucun patient n'avait des antécédents familiaux d'AE.

La durée de la crise ayant motivé l'appel était inférieure à 24 heures pour 24 patients (61.5%), entre 24 et 72h pour 7 patients (18%) et supérieure à 72h pour 5 patients (12.8%). Lors de la crise ayant motivé l'appel, 38 patients présentaient un AE (97.4%), et 17 une urticaire (43.6%). L'AE atteignait le visage chez 31 patients (79.5%), la langue chez 10 patients (25.6%) les voies aériennes supérieures chez 5 patients (12.8%), les extrémités chez 6 patients (15.4%) et 2 patients présentaient une douleur abdominale (5.1%). Les localisations de la crise étaient renseignées pour tous les patients sauf un. L'AE concernait plusieurs zones anatomiques chez 12 patients (30.8%). Lors des crises, 39 patients ont reçu des antihistaminiques (100%), 19 des corticoïdes (48.7%), 6 de l'adrénaline (15.4%) (Dont 6 par aérosols), 3 de l'acide tranexamique (7.7%), aucun n'a reçu de concentré de C1 inhibiteur ni d'icatibant, 1 patient a été hospitalisé dans un service de réanimation (2.6%), sans recours à l'intubation.

e. Groupe AEB

4 des patients présentaient un AE possiblement d'origine bradykinique non médicamenteuse (4.8%). 3 des patients étaient des femmes et 1 un homme. L'âge médian des patients était de 28 ans (8-53.5). 2 avaient déjà eu au moins un épisode d'AE avant l'appel (50%). Le nombre médian d'épisode d'AE avant l'appel était de 1. Aucun patient n'avait eu d'épisode d'urticaire avant l'appel. Aucun patient n'était traité par IEC ou ARA2(par définition). 1 patient avait reçu des AINS dans le mois précédent l'épisode d'AE (25%). Aucun patient n'avait des antécédents familiaux d'AE.

La durée de la crise ayant motivé l'appel était inférieure à 24 heures pour aucun patient, entre 24 et 72h pour 2 patients (50%) et supérieure à 72h pour 1 patient (25%). Lors de la crise ayant motivé l'appel, 4 patients présentaient un AE (100%), et aucun n'avait d'urticaire. L'AE atteignait le visage chez 2 patients (50%), la langue chez 2 patients (50%) les voies aériennes supérieures chez 2 patients (50%), et aucun patient n'a présenté d'AE abdominal ou des extrémités. Les localisations de la crise étaient renseignées pour tous les patients. L'AE concernait plusieurs zones anatomiques chez 2 patients (50%). Lors des crises, 4 patients ont reçu des antihistaminiques (100%), 1 des corticoïdes (25%), 1 de l'adrénaline par voie intraveineuse (25%), 1 de l'acide tranexamique (25%), 1 patient a reçu du C1 inhibiteur (25%) et 2 de l'icatibant (50%). 1 patient a été hospitalisé en réanimation avec intubation orotrachéale : ce patient a été classé dans ce groupe du fait de son jeune âge et de la gravité du tableau clinique ayant nécessité une intubation malgré un traitement par antihistaminiques et adrénaline, en l'absence de traitement spécifique d'AE bradykinique).

Le tableau 3 résume les caractéristiques des 3 groupes :

	AESRAA	MC-AE	AEB
N (%)	41 (48.8%)	39 (46.4%)	4 (4.8%)
Sexe ratio H/F	1.3	0.9	0.3
Age médian	69 (62-75)	40.5 (28-57.8)	28 (8-53.5)
ATCD d'AE	22 (53.7%)	21 (53.9%)	2 (50%)
ATCD d'urticaire	1 (2.4%)	12 (29.3%)	0
ATCD Familiaux d'AE	1 (2.4%)	0	0
IEC/ARA2	41 (100%)	4 (10.3%)	0
AINS	2 (4.9%)	2 (5.1%)	1 (25%)
N médian de crises avant l'appel	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Durée des crises			
<24h	24 (58.5%)	24 (61.5%)	0
24-72h	12 (29.3%)	7 (18%)	2 (50%)
>72h	3 (7.3%)	5 (12.8%)	1 (25%)
Localisation de la crise			
AE Visage	22 (53.7%)	31 (79.5%)	2 (50%)
AE Langue	24 (58.5%)	10 (25.6%)	2 (50%)
AE Voies respiratoires	19 (29.3%)	5 (12.8%)	2 (50%)
AE Extrémités	1 (2.4%)	6 (15.4%)	0
AE Abdomen	1 (2.4%)	2 (5.1%)	0
AE >1 territoire	15 (36.6%)	12 (30.8%)	2 (50%)
Urticaire	0	17 (43.6%)	0
Traitement de la crise			
Anti H1	37 (90.2%)	39 (100%)	4 (100%)
CTC	24 (58.5%)	19 (48.7%)	1 (25%)
Adrénaline	8 (19.5%)	6 (15.4%)	1 (25%)
Ac. Tranexamique	9 (22%)	3 (7.7%)	1 (25%)
C1inh / Icatibant	19 (46.3%)	0	3 (75%)
Réanimation	7 (17.1%)	1 (2.6%)	1 (25%)

Tableau 3 : résumé des caractéristiques des 3 groupes

f. Comparaison des groupes

Les patients du groupe AESRAA étaient significativement plus âgés que les patients du groupe AEB ($p=0.02$) et que les patients du groupe MC-AE ($p=8.10^{-13}$).

Concernant les caractéristiques des patients : les patients du groupe MC-AE présentaient plus fréquemment des ATCD d'éruption urticarienne que les patients du groupe AESRAA ($p=0.0004$).

Concernant les caractéristiques des crises : les patients du groupe MC-AE présentaient plus fréquemment un AE du visage que les patients du groupe AESRAA ($p=0.015$), les patients du groupe AESRAA présentaient plus fréquemment un AE de la langue ($p=0.003$) et des voies aériennes supérieures ($p=0.001$) que les patients du groupe MC-AE. Il n'existait pas de différence dans les traitements reçus pendant la crise.

Les patients du groupe AEB ont présenté moins de crises durant moins de 24h que ceux du groupe AESRAA ($p=0.04$). Il n'existait pas de différences significatives dans les deux populations par ailleurs.

Le tableau 4 résume la comparaison des groupes AESRAA et MC-AE.

	AESRAA	MC-AE	<i>p</i>
N (%)	41 (48.8%)	39 (46.4%)	
Sexe ratio H/F	1.3	0.9	0.371
Age médian	69 (62-75)	40.5 (28-57.8)	8.10^{-13}
ATCD d'AE	22 (53.7%)	21 (53.9%)	0.92
ATCD d'urticaire	1 (2.4%)	12 (29.3%)	0.0004
ATCD Familiaux d'AE	1 (2.4%)	0	1
IEC/ARA2	41 (100%)	4 (10.3%)	NA
AINS	2 (4.9%)	2 (5.1%)	1
N médian de crises avant l'appel	1 (0-1)	1 (0-1)	NA
Durée des crises			
<24h	24 (58.5%)	24 (61.5%)	0.64
24-72h	12 (29.3%)	7 (18%)	0.26
>72h	3 (7.3%)	5 (12.8%)	0.47
Localisation de la crise			
AE Visage	22 (53.7%)	31 (79.5%)	0.015
AE Langue	24 (58.5%)	10 (25.6%)	0.003
AE Voies respiratoires	19 (29.3%)	5 (12.8%)	0.001
AE Extrémités	1 (2.4%)	6 (15.4%)	0.054
AE Abdomen	1 (2.4%)	2 (5.1%)	0.61
AE >1 territoire	15 (36.6%)	12 (30.8%)	0.58
Urticaire	0	17 (43.6%)	1
Traitement de la crise			
Anti H1	37 (90.2%)	39 (100%)	0.11
CTC	24 (58.5%)	19 (48.7%)	0.38
Adrénaline	8 (19.5%)	6 (15.4%)	0.63
Ac. Tranexamique	9 (22%)	3 (7.7%)	0.11
C1inh / Icaïbant	19 (46.3%)	0	NA
Réanimation	7 (17.1%)	1 (2.6%)	0.057

Tableau 4 : comparaison des groupes AESRAA et MC-AE

Le tableau 5 résume la comparaison des groupes AESRAA et AEB.

	AESRAA	AEB	<i>p</i>
N (%)	41 (48.8%)	4 (4.8%)	
Sexe ratio H/F	1.3	0.3	0.32
Age médian	69 (62-75)	28 (8-53.5)	0.002
ATCD d'AE	22 (53.7%)	2 (50%)	1
ATCD d'urticaire	1 (2.4%)	0	1
ATCD Familiaux d'AE	1 (2.4%)	0	1
IEC/ARA2	41 (100%)	0	NA
AINS	2 (4.9%)	1 (25%)	0.25
N médian de crises avant l'appel	1 (0-1)	1 (0-1)	NA
Durée des crises			
<24h	24 (58.5%)	0	0.04
24-72h	12 (29.3%)	2 (50%)	0.58
>72h	3 (7.3%)	1 (25%)	0.32
Localisation de la crise			
AE Visage	22 (53.7%)	2 (50%)	1
AE Langue	24 (58.5%)	2 (50%)	1
AE Voies respiratoires	19 (29.3%)	2 (50%)	1
AE Extrémités	1 (2.4%)	0	1
AE Abdomen	1 (2.4%)	0	1
AE >1 territoire	15 (36.6%)	2 (50%)	0.63
Urinaire	0	0	1
Traitement de la crise			
Anti H1	37 (90.2%)	4 (100%)	1
CTC	24 (58.5%)	1 (25%)	0.31
Adrénaline	8 (19.5%)	1 (25%)	1
Ac. Tranexamique	9 (22%)	1 (25%)	1
C1inh / Icatibant	19 (46.3%)	3 (75%)	0.35
Réanimation	7 (17.1%)	1 (25%)	0.56

Tableau 5 : comparaison des groupes AESRAA et AEB

Le tableau 6 résume la comparaison des groupes MC-AE et AEB.

	MC-AE	AEB	<i>p</i>
N (%)	39 (46.4%)	4 (4.8%)	
Sexe ratio H/F	0.9	0.3	0.62
Age médian	40.5 (28-57.8)	28 (8-53.5)	0.69
ATCD d'AE	21 (53.9%)	2 (50%)	1
ATCD d'urticaire	12 (29.3%)	0	0.56
ATCD Familiaux d'AE	0	0	1
IEC/ARA2	4 (10.3%)	0	1
AINS	2 (5.1%)	1 (25%)	0.26
N médian de crises avant l'appel	1 (0-1)	1 (0-1)	NA
Durée des crises			
<24h	24 (61.5%)	0	0.031
24-72h	7 (18%)	2 (50%)	0.2
>72h	5 (12.8%)	1 (25%)	0.47
Localisation de la crise			
<i>AE Visage</i>	31 (79.5%)	2 (50%)	0.23
<i>AE Langue</i>	10 (25.6%)	2 (50%)	0.31
<i>AE Voies respiratoires</i>	5 (12.8%)	2 (50%)	0.12
<i>AE Extrémités</i>	6 (15.4%)	0	1
<i>AE Abdomen</i>	2 (5.1%)	0	1
<i>AE >1 territoire</i>	12 (30.8%)	2 (50%)	0.59
<i>Urticaire</i>	17 (43.6%)	0	0.14
Traitement de la crise			
<i>Anā H1</i>	39 (100%)	4 (100%)	1
<i>CTC</i>	19 (48.7%)	1 (25%)	0.61
<i>Adrénaline</i>	6 (15.4%)	1 (25%)	0.52
<i>Ac. Tranexamique</i>	3 (7.7%)	1 (25%)	0.33
<i>C1inh / Icaïbant</i>	0	3 (75%)	NA
<i>Réanimation</i>	1 (2.6%)	1 (25%)	0.18

Tableau 6 : comparaison des groupes MC-AE et AEB

g. Origine des appels

Sur les 84 appels, 56 étaient passés depuis un service d'urgences (66.6%), 11 depuis un service de réanimation (13.1%), 7 depuis un service hospitalier autre (8.3%) (4 en médecine interne, 1 en hématologie, en dermatologie, en pédiatrie), 6 depuis un cabinet de médecine générale (7.1%) ; 4 appels étaient d'une origine non précisée.

Spécialités d'origine des appels

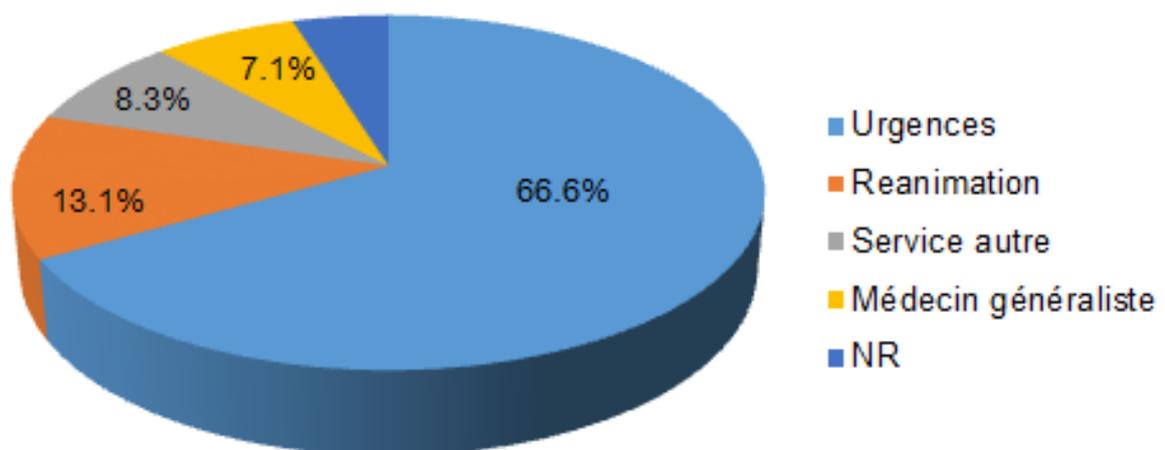


Figure 7 : Répartition des appels sur l'astreinte CREAK selon la spécialité de l'appelant

48 appels ont été émis depuis un centre hospitalier périphérique (57.1%), 26 par un centre hospitalier universitaire (30.9%), 6 par un cabinet libéral (7.1%), 4 appels étaient d'origine non précisée (4.8%).

Structure d'origine des appels

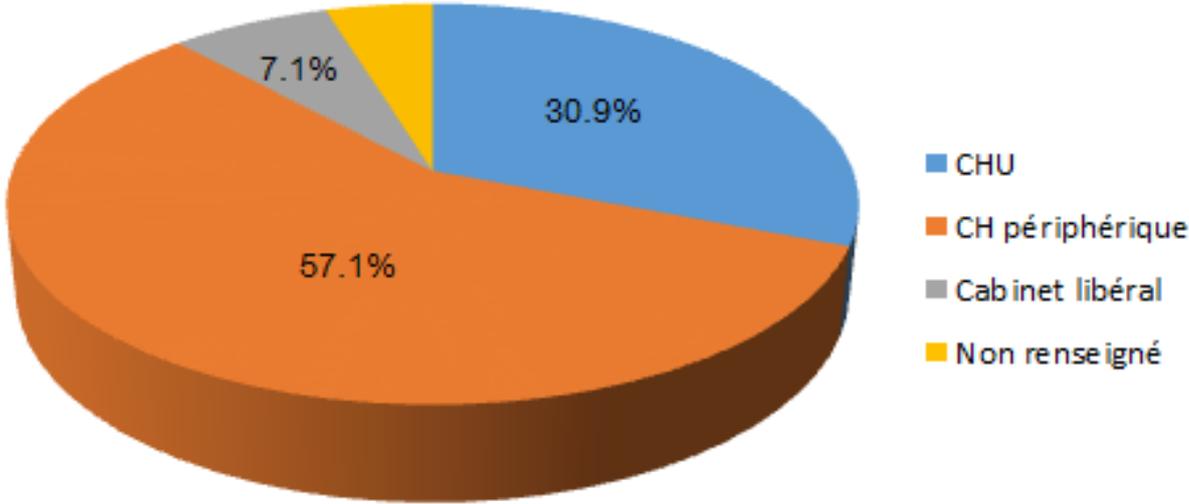


Figure 8 : Répartition des appels en fonction de la structure d'origine de l'appelant

41 appels ont été émis depuis la région Auvergne Rhône-Alpes (48.8%), 10 depuis la région Provence – Alpes – Côte d’Azur (11.9%), 9 depuis la région Nouvelle Aquitaine (10.7%), 5 depuis la région Île de France (5.6%), 5 depuis la région Bretagne (5.6%), et 1 appel depuis les régions Grand Est, Bourgogne Franche-Comté, Occitanie, Hauts de France, et la Réunion (1.2% chacun). 9 appels ont été émis d’une zone géographique non renseignée (10.7%).

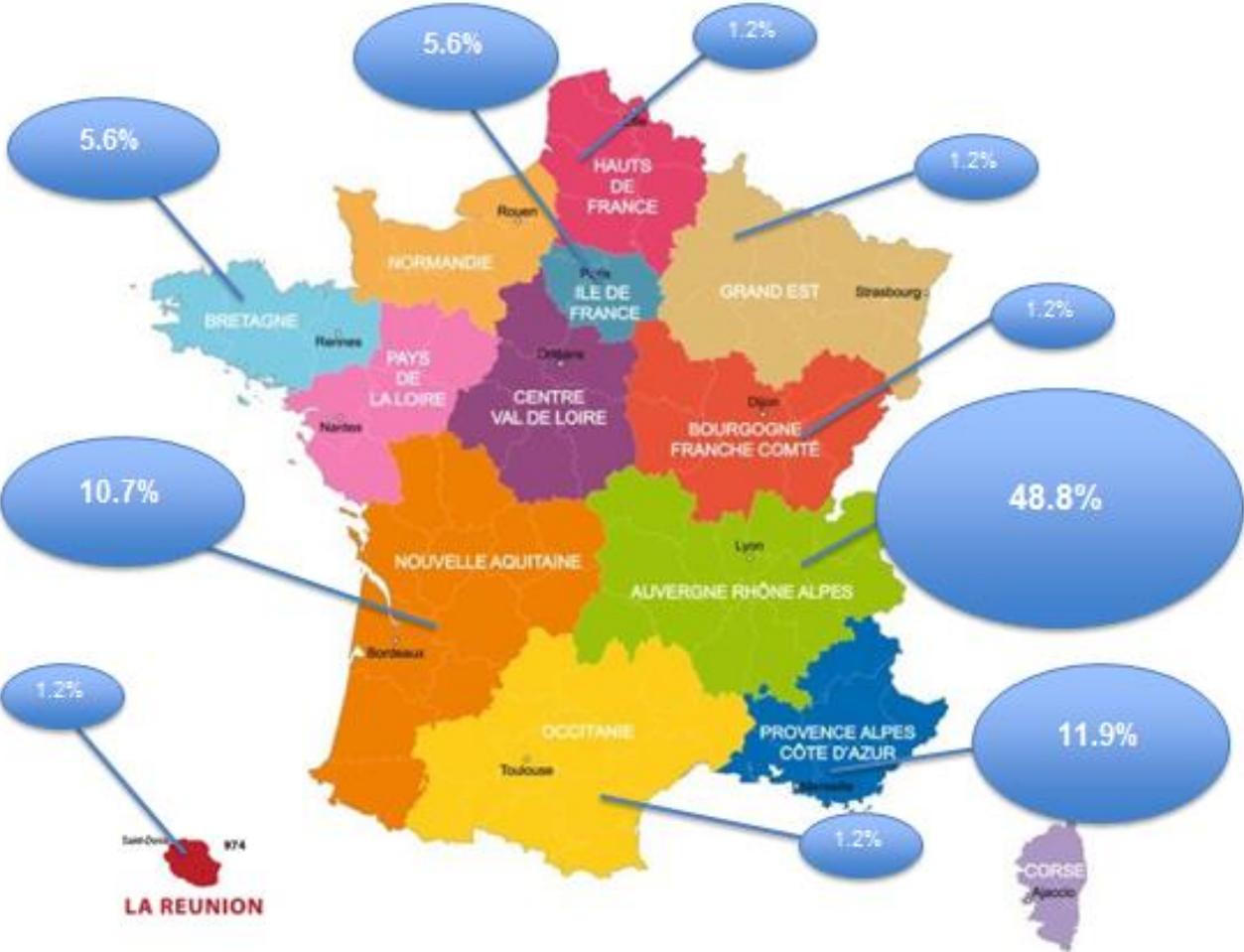


Figure 9 - Répartition des appels en fonction de la zone géographique de l'appelant.

IV. Discussion :

a. Etiologies des AE dans notre étude :

Dans notre étude, 48.8% des patients présentant un AE étaient traités par un bloqueur du SRAA, 46.4% présentaient des formes mastocytaires et moins de 5% des formes possiblement bradykiniques d'origine non médicamenteuse. Le patient du groupe AEB n'ayant pas reçu de traitement spécifique des AE bradykiniques a été classé dans le groupe AEB du fait d'une forme grave ayant nécessité une intubation rapide. (Le patient du groupe MC-AE qui était hospitalisé en réanimation présentait une éruption urticarienne synchrone à son AE). Cette répartition est différente de ce qui est décrit dans la littérature [1 ; 2], ce qui peut être expliqué par le mode de recrutement des patients : appel sur le téléphone d'astreinte du CREAK qui est historiquement le centre de référence des AE bradykiniques. Les appelants sollicitaient un avis après échec d'un traitement par antihistaminiques qui leur faisait suspecter une origine bradykinique à l'AE, expliquant la sous-représentation des AE médiés par les mastocytes. (Dans notre étude, les AE isolés sans urticaire représentaient 67 patients, dont 22 dans le groupe MC-AE soit 32.8% seulement). Les critères de classification des patients sont aussi une source potentielle de biais du fait des informations utilisées, purement cliniques et sans le recul nécessaire après arrêt des traitements bloqueurs du SRAA (une persistance d'épisodes d'AE après 6 mois d'arrêts des bloqueurs du SRAA ferait reclasser les patients dans le groupe MC-AE ou AEB). Nous n'avons pas non plus connaissance des résultats de dosage de C1inh pour les patients du groupe AEB.

b. Caractéristiques des groupes :

L'âge médian(69) et le sex-ratio (1.3) du groupe AESRAA étaient en accord avec ce qui est décrit dans la littérature : Cicardi et al. rapportaient un sex-ratio à 1.4 et un âge médian de 63 ans dans une série de 64 patients présentant des AE sous IEC [25].

Les patients des deux autres groupes étaient plus jeunes (mais de façon statistiquement significative seulement pour le groupe AEB) ce qui peut être expliqué par la faible prévalence d'hypertension artérielle chez les sujets jeunes. Ces groupes étaient constitués d'une majorité de femmes, ce qui est également décrit dans la littérature pour les AE mastocytaires [3 ; 26].

Environ 50% des patients des 3 groupes présentaient des épisodes d'AE ayant précédé l'appel sur le téléphone d'astreinte du CREAK, bien que notre méthode de recrutement ne nous ait pas permis de savoir l'ancienneté des AE. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données comparables, mais ces données soulignent que l'étiologie des AE, quel qu'en soient la cause est de diagnostic complexe et peut prendre parfois plusieurs années [20]. Le nombre médian d'épisode d'AE ayant précédé l'appel était seulement de 1, mais cette information n'était pas disponible pour 13 patients, de plus 7 patients qui présentaient des épisodes récurrents non quantifiables n'ont pas été inclus dans le calcul.

Seul 1 patient présentait des antécédents familiaux d'AE, vraisemblablement avec une sous déclaration des appelants ou des patients.

Tous les patients du groupe AESRAA étaient traités par bloqueur du SRAA du fait de nos critères de classification, les 4 patients sous IEC ou ARA2 dans le groupe MC-AE y ont été classés du fait d'une éruption urticarienne synchrone à l'AE.

c. Caractéristiques des crises :

Il n'existait pas de différence significative dans la durée des crises alors que les AE médiés par les mastocytes sont classiquement d'une durée plus courte [3 ; 27]. Il faut cependant noter qu'aucun patient du groupe AEB n'avait eu d'AE d'une durée inférieure à 24h. Notre classification de la durée des crises en trois groupes, utilisée pour des raisons pratiques a pu causer un biais notamment du fait du groupe de durée « 24-72h » qui a pu effacer les différences de durée des crises entre les groupes. On note également que 12.8% des patients du groupe MC-AE ont présenté des crises >72h ce qui est inattendu pour cette étiologie. Ceci pourrait être expliqué en partie par des épisodes d'AE de localisations différentes qui se succèdent ayant été définis comme étant une crise unique. On peut supposer également que des AE d'origine bradykinique aient été classés dans le groupe MC-AE (avec une conclusion à tort d'une évolution favorable sous antihistaminiques alors que la crise aurait évolué favorablement sans traitement)

Concernant la localisation des crises d'AE, les patients du groupe AESRAA présentaient plus fréquemment une atteinte linguale que les patients du groupe MC-AE, et moins fréquemment une atteinte du visage (comprenant les lèvres). Il faut noter que la quasi-totalité des AE des deux groupes touchaient la sphère ORL (visage-lèvres-langues-voies respiratoires hautes), et il n'était quasiment pas décrit d'atteinte des extrémités ou d'atteintes abdominales, qui sont rapportées dans les AE mastocytaires et les AE sous bloqueur du SRAA, bien que peu fréquentes [20 ; 27]. Ceci était probablement en lien avec l'origine des appelants : 66% des appels étaient émis d'un service d'urgences et 13% d'un service de réanimation, expliquant la surreprésentation des atteintes de la sphère ORL, cliniquement impressionnantes et faisant craindre une détresse respiratoire aux patients et aux appelants. Par ailleurs il

est probable que les patients présentant un AE isolé des extrémités ne seront pas hospitalisés aux urgences et ne feront donc pas l'objet d'un appel sur le téléphone d'astreinte du CREAK. La faible incidence d'épisodes digestifs était probablement en lien avec la sous-représentation du groupe AEB, les crises digestives n'étant pas une des caractéristiques des AE mastocytaires, et elles sont moins fréquentes lors d'AE causés par une prise de bloqueur du SRAA [3 ; 5 ; 20]. Seulement 4 patients n'avaient aucune atteinte de la sphère ORL (pas d'atteinte du visage, de la langue ou de plainte respiratoire) (3 dans le groupe MC-AE et 1 dans le groupe AESRAA), ceci étant en lien encore une fois avec le mode de recrutement et est représenté par le profil des appelants, majoritairement urgentistes ou réanimateurs.

Concernant le traitement des crises, la quasi exclusivité (95%) des patients ont reçu des antihistaminiques, ce qui peut être expliqué par la prévalence supérieure des AE médiés par les mastocytes, et par la meilleure connaissance médicale de ces formes d'AE. Il n'existait pas de différence significative dans le traitement des crises entre les groupes bien que 7 patients du groupe AESRAA ont nécessité une surveillance en réanimation contre 1 du groupe MC-AE ($p=0.057$), la gravité des AE en lien avec une prise de bloqueurs du SRAA étant bien documenté dans la littérature [6].

L'administration d'un traitement spécifique des AE bradykiniques étant un critère d'exclusion du groupe MC-AE dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser la différence d'administration de ces traitements entre les groupes.

d. Caractéristiques des appelants :

Une majorité des appels étaient émis dans un contexte aigu de crise d'AE qui inquiétait les patients et les médecins appelants devant le risque de détresse respiratoire, ceci est reflété par la représentation importante des atteintes de la sphère ORL (qui concernait 80 patients sur 84), et la spécialité des appelants :

66.6% des appels étaient passés par des médecins urgentistes, 13.1% par des médecins réanimateurs. Seulement 7.1% des appels étaient émis par des médecins généralistes, et 8.3% par d'autres spécialistes.

On note que la majorité des appels étaient émis depuis un centre hospitalier non universitaire (57.1%, contre 30.9% pour les appels émis d'un CHU).

Environ la moitié des appels étaient émis depuis la région Auvergne-Rhône Alpes, ceci pouvant être expliqué par la localisation à Grenoble du centre de référence possédant le téléphone d'astreinte qui travaille en collaboration avec les centres hospitaliers proches, et les moyens de recours alternatifs dans les autres zones géographiques (Centres de compétence au nombre de 15).

Notre étude présente des limites : le caractère rétrospectif du recueil des données a pu engendrer des biais de mémorisation et des manques d'information. Il est probable qu'une partie des appels n'ait pas été transmis pour recrutement dans l'étude, (patients déjà suivis appelant, avis pour tableau typique d'urticaire chronique..) engendrant des biais sur la population des groupes (sous-représentation du groupe MC-AE). La classification des patients s'appuyant uniquement sur des éléments cliniques à la phase de crise, elle ne reflète pas l'étiologie sous-jacente des AE pour tous les patients mais un diagnostic probable s'appuyant sur des éléments cliniques. Les faibles effectifs du groupe AEB rendent les analyses statistiques concernant ce groupe peu contributives.

Au total, cette étude souligne l'importance des épisodes d'angioedème en présence d'un bloqueur du SRAA : les appels motivant un avis auprès du CREAK étaient essentiellement pour des AE concomitants à la prise de bloqueurs du SRAA (48.8%) ou d'emblée identifiables comme étant d'origine mastocytaire (46.4%). Environ 5% des patients pour lesquels un avis avait été sollicité présentaient une crise

d'angioedème possiblement d'origine bradykinique en dehors de la prise de bloqueurs du SRAA. Les patients du groupe AOSRAA avaient plus fréquemment une atteinte de la langue et des voies aériennes que les patients du groupe MC-AE. Il existait par ailleurs une tendance à une hospitalisation plus fréquente en réanimation des patients prenant un bloqueur du SRAA ($p= 0.057$).

Du fait de l'absence de test diagnostique rapide orientant vers une origine bradykinique ou mastocytaire, le diagnostic d'AE bradykinique en lien avec un traitement par IEC ou ARA2 est difficile et repose aujourd'hui sur un faisceau d'arguments cliniques, l'élimination de diagnostics différentiels et surtout l'évolution des symptômes à 6-12 mois de l'arrêt du traitement.

En cas de crise d'AE en présence d'un bloqueur du SRAA, (environ la moitié des appels sur l'astreinte du CREAK), au vu de la gravité potentielle de l'épisode, l'utilisation des traitements spécifiques des AE bradykiniques reste indispensable dans certaines situations, et ce malgré les difficultés d'approvisionnement et les couts de ces traitements, alors même qu'une partie de ces épisodes aigus sont d'origine mastocytaire : l'urticaire chronique spontanée étant une maladie fréquente (0.5-1% de la population, dont 60% présentent des AE [3]), il est probable qu'une partie des patients consultant pour AE et traités par un IEC ou ARA2 présente un AE mastocytaire, de même l'association entre AE mastocytaires et bradykiniques chez un même patient est possible, compliquant le diagnostic et l'évaluation de la réponse au traitement.

Dans ce contexte, l'organisation de filières d'aval de suivi des patients est importante, et la redirection des patients vers un centre de référence ou de compétence du CREAK après l'appel permet la réévaluation à distance des patients pour évaluer la réponse aux antihistaminiques, l'évolution après l'arrêt des

IEC/ARA2, les dosages spécifiques si nécessaire, et permet d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients présentant des AE.

V. Annexes

Annexe 1. Fiche de recueil de données cliniques des patients

Fiche de recueil d'avis CREAK :

- *Date : *Coordonnées de l'appelant (ville, spécialité, libéral ou service hospitalier) :
- *Motif de l'appel :
- *Age et sexe du patient :
- *ATCD personnels : (dont urticaire, angioedèmes, atopie autre) :
- *Nombre de crises antérieures :
- *ATCD familiaux d'angio-oedème :
- *Traitements : (IEC, ARA2 ? Si oui, association gliptine, inhibiteur mTOR ?)
- *Traitement hormonal ? (POP, THS, FIV...)
- *Contexte de thrombolyse ? :

Description de la crise :

Angioedème : Voies respiratoires Visage Langue Membres

Urticaire : Oui Non

Douleurs abdominales : Oui Non

Si oui vomissements, EVA, syndrome occlusif ? :

Symptômes anaphylaxie autres ? (hypoTA, signes respiratoires, choc, malaise) :

Durée de la crise : <24h 24-72h >72h

Traitement de la crise :

Anti histaminiques Oui Non

Corticoïdes Oui Non

Adrénaline Oui Non

Acide tranexamique – Exacyl Oui Non

Icatibant – Firazyr Oui Non

C1inh – Béринert/Cinryze Oui Non

C1inh recombinant – Ruconest Oui Non

Intubation Oui Non

Trachéotomie Oui Non

Biologie si disponible :

Anomalies NFS :

Tryptase :

CRP :

D dimères :

Complément : C1 inhibiteur (pondéral et fonctionnel) ; C4-CH50 :

*Imagerie si disponible : TDM sur crise abdominale avec EVA > 5 (ascite ? épaissement des anses intestinales ?)

*Adressé en consultation post-urgence (CREAK/GUS ou autres) à : nom et coordonnées (mail ou tel) du médecin, spécialité, ville

THÈSE SOUTENUE PAR : Nicolas SIMON

TITRE :

DESCRIPTION DES CRISES D'ANGIO-OEDEME MOTIVANT UN APPEL SUR LE TELEPHONE D'ASTREINTE DU CENTRE DE REFERENCE DES ANGIO-OEDEMES A KININES

CONCLUSION

Cette étude souligne l'importance des épisodes d'angio-œdème(AE) en présence d'un bloqueur du système rénine angiotensine (SRAA) : les appels motivant un avis auprès du CREAK sont essentiellement concomitants à la prise de bloqueurs du SRAA (48.8%) ou d'emblée identifiables comme étant d'origine mastocytaire (46.4%). Environ 5% des patients pour lesquels un avis avait été sollicité présentaient une crise d'angio-œdème possiblement d'origine bradykinique en dehors de la prise de bloqueurs du SRAA. Les patients présentant une crise d'angio-œdème associée à un traitement par bloqueur du SRAA avaient plus fréquemment une atteinte de la langue et des voies aériennes que les patients du groupe présentant un AE mastocytaire. Il existait par ailleurs une tendance à une hospitalisation plus fréquente en réanimation des patients prenant un bloqueur du SRAA ($p= 0.057$).

Du fait de l'absence de test diagnostique rapide orientant vers une origine bradykinique ou mastocytaire, le diagnostic d'AO bradykinique en lien avec un traitement par IEC ou ARA2 est difficile et repose aujourd'hui sur un faisceau d'arguments cliniques et surtout l'évolution des symptômes à 6 mois de l'arrêt du traitement.

En cas de crise d'AE en présence d'un bloqueur du SRAA, (environ la moitié des appels sur l'astreinte du CREAK), au vu de la gravité potentielle de l'épisode, l'utilisation des traitements spécifiques des AO bradykiniques reste indispensable dans certaines situations, et ce malgré les difficultés d'approvisionnement et les couts de ces traitements. alors même qu'une partie de ces épisodes aigus sont d'origine mastocytaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 24/09/18

LE DOYEN
Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
Pr. Laurence BOUILLET

VI. Références bibliographiques :

- [1]Zingale, L. C., Beltrami, L., Zanichelli, A., Maggioni, L., Pappalardo, E., Cicardi, B., & Cicardi, M. (2006). Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *Canadian Medical Association Journal*, 175(9), 1065-1070.
- [2]Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med* 2015;277:585-93.
- [3]Boccon-Gibod, I., & Bouillet, L. (2014, November). Les angioœdèmes dans l'urticaire. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 141, pp. S586-S595). Elsevier Masson.
- [4]Crochet, J. Angioedèmes histaminiques versus bradykiniques : mortalité par asphyxie. *Médecine humaine et pathologie*. 2017.
- [5]Makani, H., Messerli, F. H., Romero, J., Wever-Pinzon, O., Korniyenko, A., Berrios, R. S., & Bangalore, S. (2012). Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin–angiotensin system inhibitors. *American Journal of Cardiology*, 110(3), 383-391.
- [6]Bouillet, L. (2012). L'angioœdème laryngé induit par les médicaments interférant avec le métabolisme de la bradykinine. *Revue Française d'Allergologie*, 52(3), 157-159.
- [7]Brown, T., Gonzalez, J., & Monteleone, C. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitor–induced angioedema: A review of the literature. *The Journal of Clinical Hypertension*, 19(12), 1377-1382.

[8]Owens, R. E., & Oliphant, C. S. (2017). Angioedema spotlight: a closer examination of sacubitril/valsartan safety results. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 30(4), 556-557.

[9]Otani, I. M., & Banerji, A. (2017). Acquired C1 Inhibitor Deficiency. *Immunology and Allergy Clinics*, 37(3), 497-511.

[10]Cicardi, M., & Zuraw, B. L. (2018). Angioedema due to bradykinin dysregulation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1132-1141.

[11]Chiappe, S. G., Bouillet, L., Fain, O., Gompel, A., Guis, L., Iordache, L., ... & Weiss, L. (2018). Prévalence de l'angioœdème héréditaire de types 1 et 2 à Paris en 2016 (étude EPI-AOH75). *La Revue de Médecine Interne*, 39, A110-A111

[12]Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D., & López-Trascasa, M. (2005). Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 94(4), 498-503.

[13]Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286-9. 42.

[14]Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, Oschatz C, Schonig K, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest* 2015;125:3132-46.

[15]de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C, Wiesenekker CP, Nagtegaal W, Koekman A, et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1414-23. 64.

Taddei S, Bortolotto L. Unraveli

- [16]Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73:442-50.
- [17]Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1009-17.
- [18]Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., ... & Riedl, M. A. (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69(5), 602-616.
- [19]Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I., Aygören-Pürsün, E., Betschel, S., Bork, K., ... & Hide, M. (2018). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal*, 11(1), 5.
- [20]Craig, T. J., Bernstein, J. A., Farkas, H., Bouillet, L., & Boccon-Gibod, I. (2014). Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *International archives of allergy and immunology*, 165(2), 119-127.
- [21] James, C., & Bernstein, J. A. (2017). Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18(3), 253-262.
- [22]Rasmussen, E.R., P.V. de Freitas, and A. Bygum, Urticaria and Prodromal Symptoms Including Erythema Marginatum in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*, 2016. 96(3): p. 373 -6.

[23]Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Berinert) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information – ANSM 06/2018

[24] Otani IM, Christiansen SC, Busse P, et al. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: patient perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;5:128-134

[25]Cicardi, M., Zingale, L. C., Bergamaschini, L., & Agostoni, A. (2004). Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Archives of internal medicine, 164*(8), 910-913.

[26] Faisant, C., Boccon-Gibod, I., Mansard, C., Dumestre Perard, C., Pralong, P., Chatain, C., ... & Bouillet, L. (2016). Idiopathic histaminergic angioedema without wheals: a case series of 31 patients. *Clinical & Experimental Immunology, 185*(1), 81-85.

[27]Nicolas, J. F. (2009, April). Au-delà de l'histamine, la physiopathologie de l'urticaire. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 136, pp. S8-S10). Elsevier Masson.