



**HAL**  
open science

# Connaissances des médecins généralistes et internes en médecine générale d'Auvergne-Rhône-Alpes sur l'angioedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Paul Bernard

## ► To cite this version:

Paul Bernard. Connaissances des médecins généralistes et internes en médecine générale d'Auvergne-Rhône-Alpes sur l'angioedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02492759

**HAL Id: dumas-02492759**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02492759>**

Submitted on 27 Feb 2020

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

BERNARD Paul, Olivier, Emmanuel

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2019

CONNAISSANCES DES MEDECINS GENERALISTES ET INTERNES EN  
MEDECINE GENERALE D'Auvergne-Rhône-Alpes sur l'angioedème  
bradykinique secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de  
conversion de l'angiotensine

Directeur de thèse : Madame BOUDOT-BLANCHARD Anne, Docteur, CH de Montluçon (médecin généraliste et allergologue au Service Médical d'Accueil)

Président du jury : Monsieur CLEMENT Gilles, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame PASTEUR Justine, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand (dermatologie)



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-ptisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE**

## 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## DEDICACES ET REMERCIEMENTS

*Je remercie et dédie cette thèse :*

- *Au Professeur Gilles CLEMENT, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.*
- *A ma directrice de thèse, Docteur Anne BOUDOT-BLANCHARD, merci de m'avoir fait connaître la pathologie et m'avoir soutenu pour que cette thèse puisse avoir lieu.*
- *Aux Professeurs Marc ANDRE, Jeannot SCHMIDT et au Docteur Justine PASTEUR, merci d'avoir pris de votre temps pour donner votre avis d'expert sur mon travail et d'avoir accepté de prendre part à mon jury. Merci particulièrement au Professeur Jeannot SCHMIDT d'avoir accepté de participer à cette thèse à la dernière minute.*
- *Aux Professeurs Laurence BOUILLET, Marc RUIVARD et au Docteur Sophie DEBORD-PEGUET pour les corrections apportées au questionnaire.*
- *A Mme Marie RIQUELME pour ses analyses statistiques.*
- *A l'URPS d'Auvergne-Rhône-Alpes et son comité d'experts qui m'a permis d'envoyer les questionnaires aux médecins généralistes par mail.*
- *Aux départements de médecine générale de Lyon et Grenoble et au syndicat des internes de médecine générale de Saint Etienne pour l'envoi des questionnaires par mail aux internes.*
- *A mes parents, qui ont toujours tout fait pour me rendre la vie agréable et parfaite.*
- *A l'ensemble de ma famille, qui est la meilleure famille que quelqu'un puisse souhaiter.*
- *A l'ensemble de mes amis, sans qui ma vie et mes études n'auraient pas le même goût.*
- *A Marie-Charlotte, ma copine et future femme qui m'accompagne et me soutient tous les jours dans les bons comme dans les mauvais moments, il n'y a pas de mots pour dire combien je tiens à toi. Merci également à ta famille pour son soutien.*

## TABLE DES MATIERES

<b>DEDICACES ET REMERCIEMENTS</b> .....	8
<b>TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX</b> .....	11
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	13
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	14
1. Définitions de l'angioedème.....	14
2. L'angioedème bradykinique .....	15
3. Diagnostiquer un angioedème .....	17
4. Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine.....	19
5. Angioedèmes bradykiniques secondaires aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion .....	20
5.1. Présentation et épidémiologie .....	20
5.2. Facteurs favorisants.....	21
5.3. Clinique.....	22
5.4. Prise en charge .....	23
6. Contexte de la thèse.....	25
7. Question et hypothèse .....	27
<b>II. MATERIEL ET METHODES</b> .....	28
1. Type d'étude / inclusion .....	28
2. Questionnaire.....	29
2.1. Partie 1 .....	30
2.2. Partie 2 .....	31
2.3. Partie 3 .....	32
2.4. Partie 4 .....	32
2.5. Partie 5 .....	32
2.6. Partie 6 .....	32
3. Statistiques .....	33
<b>III. RESULTATS</b> .....	34
1. Population .....	34
2. Diagnostic.....	37
2.1. Première question .....	37
2.2. Question sur le diagnostic précis .....	39
3. Spécialistes .....	42
4. Traitement en cause.....	44
5. Connaissance et gravité.....	45

6.	Traitement de l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC.....	47
6.1.	Traitement le plus efficace : QCM .....	47
6.2.	Traitement spécifique : QCM.....	48
6.3.	Traitement spécifique : réponse libre.....	49
7.	Sensation d'avoir appris quelque chose .....	51
8.	Désir d'être plus informé sur la pathologie .....	51
9.	Moyenne des pourcentages de bonnes réponses sur la connaissance des participants .....	52
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>54</b>
1.	Interprétation des résultats.....	54
1.1.	Connaissance des médecins généralistes et internes sur la pathologie .....	54
1.2.	Particularités entre les médecins et les internes de médecine générale.....	56
1.3.	Particularités chez les médecins .....	56
2.	Forces et faiblesses de l'étude.....	57
2.1.	Forces .....	57
2.2.	Faiblesses.....	58
3.	Comparaison avec les études déjà faites.....	60
4.	Hypothèses et perspectives.....	62
4.1.	Hypothèses.....	62
4.2.	Perspectives.....	64
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>67</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>69</b>
	<b>Annexe I</b> : questionnaire complet de notre étude .....	<b>71</b>
	<b>Annexe II</b> : Questionnaire et pourcentages de bonnes réponses de l'étude de Lombardi &al. sur la connaissance des effets indésirables des IEC dans différentes catégories de praticiens (14) .....	<b>80</b>
	<b>Annexe III</b> : fiche-résumé à imprimer disponible après avoir répondu à l'ensemble des questions du questionnaire .....	<b>81</b>
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)</b> .....	<b>83</b>
	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)</b> .....	<b>84</b>

## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : schéma des différents types d'angioedèmes bradykiniques (d'après le Pr L. BOUILLET) .....	16
Figure 2 : schéma de la voie kallibréine-kinine (2) .....	17
Figure 3 : tableau des facteurs de risque avec Odds Ratio retrouvés dans l'essai Octave (5). 22	
Figure 4 : photographie du patient présenté dans le cas clinique .....	31
Figure 5 : diagramme de flux de la population visée par l'envoi des questionnaires.....	35
Figure 6 : répartition des médecins entre installés et remplaçants .....	36
Figure 7 : caractéristiques des années d'exercice des médecins.....	36
Figure 8 : graphique en barres de la répartition des lieux d'exercice des médecins installés. 37	
Figure 9 : répartition des réponses à la première question de diagnostic sur l'ensemble de la population .....	38
Figure 10 : diagramme en barres de la répartition des réponses libres au diagnostic précis regroupées en 11 sous-catégories .....	40
Figure 11 : diagramme en secteurs de la répartition simplifiée du spécialiste à qui adresser le patient .....	43
Figure 12 : diagramme de la répartition des réponses libres au traitement spécifique chez les participants qui pensaient connaître ce traitement .....	49
Tableau I : répartition des médecins en fonction de l'expérience.....	36
Tableau II : répartition des réponses à la première question de diagnostic en fonction des internes ou des médecins .....	38
Tableau III : répartition des réponses à la première question de diagnostic en fonction des années d'expérience .....	39
Tableau IV : répartition des réponses à la question du diagnostic précis en fonction des internes ou des médecins .....	40
Tableau V : répartition des réponses exactes en fonction de l'expérience des médecins et de leur lieu d'exercice avec pourcentages de réponses exactes dans chaque catégorie.....	42
Tableau VI : répartition de l'ensemble des réponses à la question du spécialiste à qui adresser le patient.....	42
Tableau VII : répartition des réponses au traitement le plus probablement en cause chez les médecins et les internes .....	44
Tableau VIII : connaissance de la pathologie en fonction des médecins et des internes.....	46
Tableau IX : connaissance de la pathologie par les médecins en fonction de l'expérience ....	46
Tableau X : connaissance de la pathologie par les médecins en fonction de leur lieu d'exercice .....	46

Tableau XI : gravité de la pathologie en fonction de l'expérience des médecins.....	47
Tableau XII : gravité de la pathologie en fonction du lieu d'exercice des médecins installés.	47
Tableau XIII : répartition des réponses au QCM sur le traitement le plus efficace en fonction des médecins et des internes.....	48
Tableau XIV : répartition des réponses à la question sur la sensation d'avoir appris quelque chose en fonction des médecins et des internes .....	51
Tableau XV : répartition des réponses au désir d'être davantage informé en fonction des médecins et des internes .....	52
Tableau XVI : pourcentages de bonnes réponses aux traitements sur la connaissance avec moyennes chez tous les participants, les médecins et les internes .....	53

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AE** : angioedème

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ARA2** : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2

**C1inh** : inhibiteur de la C1 estérase

**C1q** : fraction C1 du complément

**CH** : centre hospitalier

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**CREAK** : centre de référence des angioedèmes à kinines

**ECN** : examen classant national

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**MeSH** : Medical Subject Headlings

**QCM** : question à choix multiples

**SARHA** : syndicat auvergnat représentant les étudiants en Médecine Générale hospitalière et ambulatoire

**URPS** : union régionale des professionnels de santé

**VAS** : voies aériennes supérieures

**VCS** : veine cave supérieure

## I. INTRODUCTION

Après avoir été confronté à un cas d'angioedème (AE) bradykinique grave chez un patient sous Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) de l'Angiotensine, j'ai été davantage sensible à cette pathologie dans mes années d'internat. J'ai eu plusieurs cas par la suite en faisant à chaque fois le constat que cette pathologie n'était pas bien connue et recherchée par les médecins généralistes. L'idée de cette thèse a alors progressivement pris forme.

Nous commencerons par des rappels sur la pathologie avant d'expliquer plus en détails le contexte de cette thèse, les hypothèses et la question de recherche.

### 1. Définitions de l'angioedème

L'angioedème est également appelé angio-œdème, œdème angioneurotique, urticaire profonde ou même œdème de Quincke.

Il se définit comme un œdème hypodermique sous-cutané ou sous-muqueux, localisé, transitoire et disparaissant sans séquelle.

Il est dû à la libération de substances vasodilatatrices provoquant une augmentation locale de la perméabilité des capillaires et veines post-capillaires. Parmi ces substances vasodilatatrices, on retrouve principalement l'histamine par dégranulation mastocytaire spécifique (IgE médiée = allergique) ou non spécifique et la bradykinine par excès de synthèse ou diminution de la dégradation.

La voie histaminique est de loin la plus fréquente des étiologies d'angioedème. D'après Kulthanan & al. dans leur étude sur cent cas d'angioedèmes cela représenterait 94% des cas alors que la cause bradykinique n'en représenterait que 6% (1). Cependant, il faut savoir que

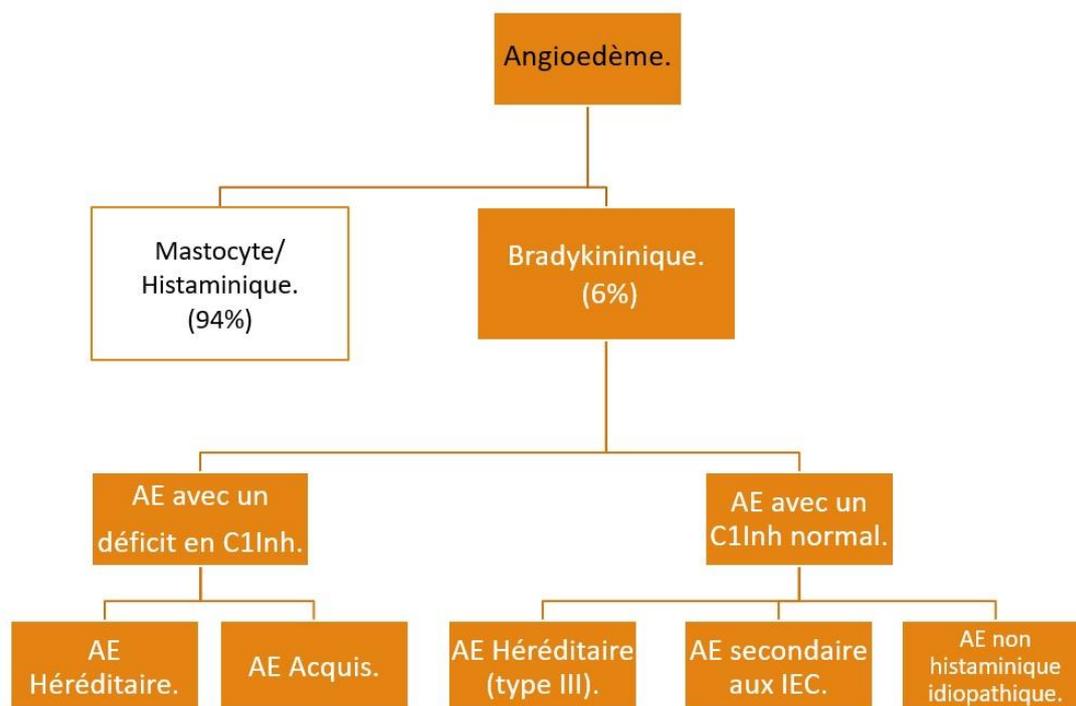
les angioedèmes bradykiniques sont plus dangereux car ils mènent 45 fois plus au décès que les angioedèmes histaminiques. C'est ce que Julia CROCHET montre dans sa thèse portant sur l'étiologie des angioedèmes à l'origine d'une mortalité par asphyxie publiée en 2017. L'origine bradykinique est à l'origine de 37.7% des cas de décès secondaires à un angioedème entre 2000 et 2014 en France alors que l'origine histaminique représente 28.0% des cas. Il faut tout de même noter que, dans son étude, 34.2% des cas de décès par angioedème n'ont pu être classés dans l'un des deux mécanismes physiopathologiques ci-dessus (2).

## 2. L'angioedème bradykinique

Si l'on s'intéresse à l'origine bradykinique, on retrouve également plusieurs sous catégories :

- Angioedèmes héréditaires avec déficit en C1Inh (type I/II) : liés à des anomalies du gène SERPING 1 (pour Ser-Protease Inhibitor G1) codant le C1-inh.
- Angioedèmes héréditaires à C1Inh normal (ex : type III) : souvent associés à une mutation sur le gène F12 ou le gène PLG (gène du plasminogène) et peuvent être révélés par la prise d'oestro-progestatifs.
- Angioedèmes acquis par déficit acquis en C1Inh (associé ou non à un anticorps anti C1Inh ou anti C1q), souvent le cas de maladies lymphoprolifératives ou auto-immunes.
- Angioedèmes médicamenteux associés à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) principalement.
- Angioedèmes bradykiniques idiopathiques.

Ces différentes sous-catégories sont récapitulées dans la figure 1 tirée d'une présentation du Pr Laurence BOUILLET (coordinatrice nationale des AE à bradykinine).



*Figure 1 : schéma des différents types d'angioedèmes bradykininiques (d'après le Pr L. BOUILLET)*

Ces angioedèmes ont tous en commun d'être liés à une synthèse excessive de bradykinine et/ou à un déficit de sa dégradation.

Le médiateur central est la bradykinine : issue des kininogènes de haut poids moléculaire, en se fixant sur le récepteur B2R des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, elle induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire provoquant l'angioedème. Son accumulation plasmatique résulte d'un déséquilibre entre synthèse et dégradation des kinines (figure 2).

Sa libération est le fruit d'une cascade de protéases de la voie kallicréine-kinine activée par le facteur XII. Le C1 inhibiteur (C1-inh) est une protéase qui inhibe cette voie : son déficit va en fait augmenter la synthèse de bradykinine. La bradykinine a une durée de vie courte (2 à 3

minutes), elle est rapidement dégradée par des kininases dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

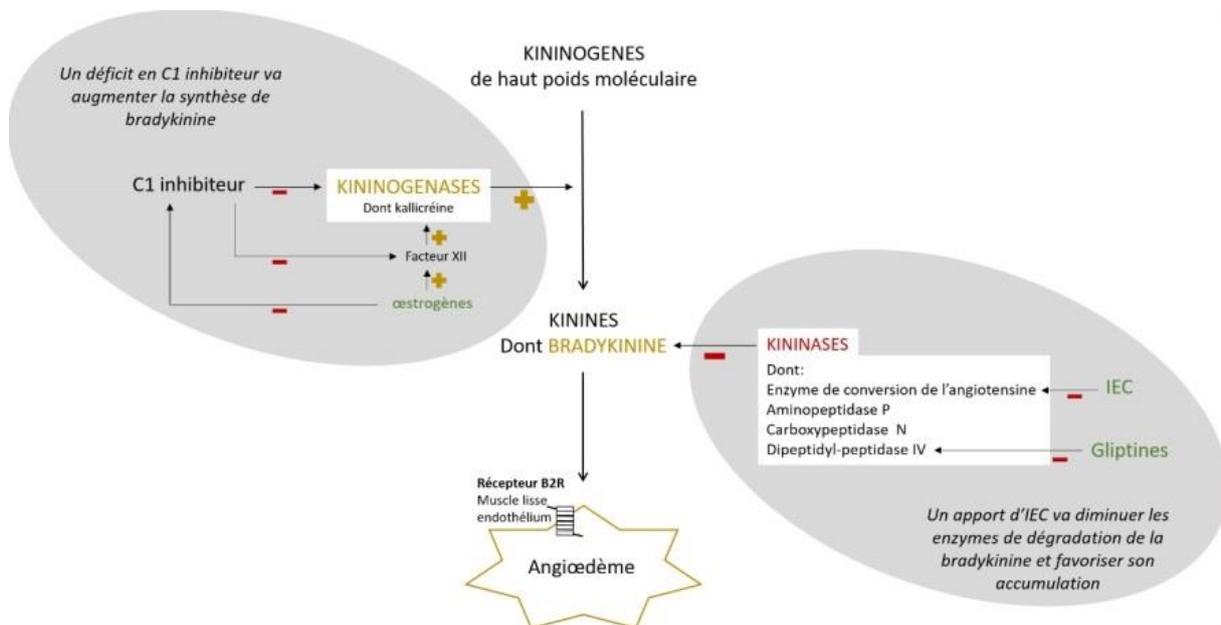


Figure 2 : schéma de la voie kalicréine-kinine (2)

### 3. Diagnostiquer un angioedème

Le diagnostic est toujours clinique.

Il faut d'abord le reconnaître : l'angioedème se définit par un gonflement brusque et localisé de la peau ou d'une muqueuse. Il peut être accompagné de douleurs et de sensations de tension en lien avec une importante distension des tissus et des fibres nerveuses. Les tissus les plus lâches sont les plus fréquemment touchés : visage, organes génitaux, extrémités. Si l'atteinte est classiquement localisée, de durée limitée, avec une régression sans séquelle, l'angioedème peut cependant engager le pronostic vital en cas d'atteinte cervico-faciale par compression des voies aériennes supérieures (VAS).

Après avoir fait le diagnostic d'angioedème, il va falloir s'orienter sur son étiologie. C'est là le plus difficile à faire. Il faut commencer par différencier l'AE d'origine histaminique de l'AE bradykinique.

À l'interrogatoire, il est important de connaître le mode d'installation et la durée. Un début brutal et une durée de moins de 24h nous orienteront plutôt vers une origine histaminique alors que les AE bradykiniques s'installent généralement de façon plus progressive et durent en moyenne 2 à 3 jours. Dans l'AE histaminique, il faut bien évidemment rechercher un terrain atopique chez le patient et un potentiel allergène avec lequel le patient aurait pu être en contact. À contrario, dans l'AE bradykinique, il faudra rechercher des antécédents familiaux d'angioedèmes bradykiniques ou un traitement par IEC.

Sur le plan clinique, l'urticaire superficielle et le prurit sont des symptômes essentiels à rechercher. S'ils sont présents, cela nous orientera vers une origine histaminique, cependant ils peuvent être absents y compris dans les AE histaminiques. Les AE histaminiques sont également fréquemment accompagnés de réactions systémiques ou de signes d'anaphylaxie. Une atteinte abdominale sous forme d'un syndrome pseudo-occlusif ou une déformation importante nous orienteront vers une cause bradykinique.

Enfin, s'il n'existe pas de signe permettant de nous orienter, l'efficacité des traitements peuvent nous permettre de conclure. En première intention, il faut traiter comme une origine histaminique devant un critère de fréquence et d'accessibilité des traitements. Si l'angioedème réagit à un traitement par antihistaminique, corticoïde ou adrénaline, une origine histaminique semblera la plus probable. À l'inverse, l'inefficacité de ces traitements est une caractéristique des AE bradykiniques.

#### 4. Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion qui dégradent l'angiotensine I en angiotensine II (peptide actif) et la bradykinine en peptides inactifs. Ils bloquent donc le système rénine-angiotensine-aldostérone ce qui leur confère plusieurs propriétés thérapeutiques, les classant parmi plusieurs catégories : anti-hypertenseurs, prévention cardiovasculaire ou traitement de l'insuffisance rénale.

Il s'agit donc d'une classe de médicaments très commune puisqu'elle est largement utilisée dans l'hypertension mais aussi dans le traitement de nombreuses néphropathies. Elle est également utilisée en prévention chez tout patient ayant un antécédent de pathologie athéromateuse manifeste (maladie coronaire ou accident vasculaire cérébral) ou diabétique s'il existe d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

L'hypertension artérielle concernerait entre 12 et 14 millions d'adultes en France, avec une incidence annuelle estimée à environ 1,2 millions de nouveaux cas selon les données de la Haute Autorité de Santé (HAS). D'après les données de la caisse nationale de l'assurance maladie, 28.7% des hypertendus sont traités par IEC. Cela voudrait dire que, seulement pour l'hypertension, environ 3.4 à 4 millions d'adultes sont traités par IEC en France.

En ce qui concerne le diabète, la prévalence des patients traités en France en 2005 est de 3.6%. Quand on sait que chez ces patients, 57% reçoivent également un traitement par IEC (3) cela représente là encore un nombre conséquent de patients recevant cette classe thérapeutique.

Nous pourrions faire de même avec toutes les autres indications des IEC ci-dessus, mais ce qu'il faut retenir c'est qu'il s'agit d'une classe de médicaments très largement utilisée en France.

D'une manière générale, les IEC sont bien tolérés par les patients et présentent peu d'effets indésirables. Le plus connu est la toux qui serait favorisée par l'inhibition de la dégradation de la Bradykinine. Le plus grave est l'angioedème bradykinique.

## 5. Angioedèmes bradykiniques secondaires aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

### 5.1. Présentation et épidémiologie

L'AE secondaire aux IEC fait partie d'une des principales formes d'AE bradykiniques.

Il résulte d'une diminution de la dégradation de la bradykinine par inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui a un rôle de kininase (figure 2).

Dans la littérature il est difficile de trouver des chiffres précis d'incidence. Ce qui revient le plus souvent, ce sont les chiffres donnés dans l'essai OCTAVE qui retrouve que 0.7% des patients sous IEC présenteront un épisode d'AE (4) (5). Cependant, certains auteurs indiquent que l'incidence est estimée entre 0,1 et 2,2 % des patients traités par IEC, ce qui, rapporté au nombre de patients prenant des IEC, pourrait correspondre à 6 000 cas par an en France (6).

L'étude de TOH &al. montre qu'en comparaison avec un bêtabloquant, l'IEC présente 3 fois plus de risque de provoquer un angioedème (7).

L'incidence est plus importante dans la première année qui suit la prescription de l'IEC (0.23%) et baisse ensuite en restant tout de même constante (0,10 à 0.12% dans les années suivantes) (4).

Un AE peut survenir jusqu'à 6 mois après l'arrêt des IEC.

L'AE secondaire aux IEC est potentiellement grave d'abord par son origine bradykinique, mais il faut également savoir qu'il représente la catégorie d'AE bradykinique avec le plus haut pourcentage d'hospitalisation après un passage dans un service d'urgences (8).

## 5.2. Facteurs favorisants

Certains facteurs favorisent cet effet indésirable (cf figure 3) :

- Le sexe féminin
- Les patients avec la peau noire
- L'âge supérieur à 65 ans
- Un antécédent de réaction cutanée
- Un antécédent d'allergie saisonnière
- Un antécédent de toux sous IEC (9)
- Le tabagisme
- La prise concomitante de Gliptines (inhibiteurs des DPP-4, avec un risque multiplié par 9) (10), d'inhibiteurs de la mTOR (cytotoxiques du type rapamycine/sirolimus, everolimus), de Racecadotril (11) ou une thrombolyse par Alteplase (rt-PA) (12).

**Table 3. Stepwise Logistic Regression of Risk Factors for Angioedema by Week 24\***

<b>Risk Factor</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P Value</b>
Black race	2.88 (1.72-4.82)	<.001
History of drug rash	3.78 (1.80-7.92)	<.001
Age >65 y	1.60 (1.02-2.53)	.04
Seasonal allergies	1.79 (1.06-3.00)	.03

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

\*Includes factors associated with angioedema determined by stepwise logistic regression. The ORs describe the adjusted odds of development of angioedema in the presence vs the absence of each risk factor.

*Figure 3 : tableau des facteurs de risque avec Odds Ratio retrouvés dans l'essai Octave (5)*

### 5.3. Clinique

L'AE bradykinique a une localisation préférentielle au niveau du visage avec souvent une atteinte de la sphère ORL, en particulier les lèvres et la langue. Une atteinte du cou, des paupières et des voies aériennes est également possible, ce qui lui confère un facteur de gravité. Comme pour tous les AE d'origine bradykinique, une atteinte abdominale est également possible mais peu fréquente (5).

À noter que toute crise d'AE bradykinique doit être considérée comme grave en cas d'atteinte ORL, de la langue et du visage, ainsi qu'en cas d'atteinte digestive avec une EVA de la douleur supérieure à 5. Du fait de la localisation préférentielle, les AE bradykiniques secondaires aux IEC sont donc très souvent considérés comme graves.

De plus, l'évolution est imprévisible. Cela peut rapidement évoluer vers des complications sous forme d'œdème laryngé ou de détresse respiratoire nécessitant une intubation, une trachéotomie ou une ventilation non invasive. Cela conduirait à une asphyxie aiguë dans 25 % des cas en l'absence de traitement spécifique (9).

#### 5.4. Prise en charge

Des recommandations spécifiques ont été rédigées par des médecins experts et responsables des centres de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) en France en 2013 (9). De nouvelles recommandations devront être publiées très prochainement.

Du fait de sa potentielle gravité et de son évolution imprévisible, l'AE bradykinique doit être pris en charge rapidement.

Le patient doit être adressé aux urgences pour être surveillé en milieu hospitalier pendant au moins 6 heures. S'il existe des facteurs de gravité, un transfert dans un service de réanimation doit être envisagé.

Il est recommandé d'éviter l'examen ORL, particulièrement la laryngoscopie qui peut aggraver l'AE.

Aucun bilan biologique n'est indispensable pour le diagnostic.

À distance, le dosage pondéral et fonctionnel du C1 inhibiteur est indispensable afin d'éliminer un AE héréditaire ou acquis car la prise d'un IEC peut en effet le révéler. Lorsque l'AE est uniquement lié à l'IEC, les explorations de C1Inh seront normales (13).

Il n'existe que 2 traitements qui ont prouvé leur efficacité sur l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC (9) :

- Icatibant (Firazyr®). Il s'agit d'un antagoniste spécifique des récepteurs B2R de la bradykinine. La posologie est de 30 mg par voie sous-cutanée lente. L'injection peut être répétée six heures après (maximum trois par 24 heures, huit par mois). Cette

administration doit être réalisée le plus rapidement possible. Il est contre-indiqué chez l'enfant, la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité au produit.

- Concentré de C1 Inhibiteur (Berinert<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup> et Ruconest<sup>®</sup>). À utiliser si l'icatibant est contre-indiqué ou indisponible. La posologie est de 20 UI/kg par voie intraveineuse lente mais tout flacon (500UI) entamé doit être administré en totalité. Une deuxième injection peut être administrée après 60min si la réponse est insuffisante.

Ces deux traitements ont une efficacité rapide avec une régression au moins partielle des symptômes en moins de 30min.

Cependant, ces 2 traitements sont à délivrance exclusivement hospitalière car ils sont très onéreux (Firazyr<sup>®</sup>=1398.60€/ampoule de 30mg ; Cinryze<sup>®</sup>=600€/flacon de 500UI).

L'acide tranexamique (Exacyl<sup>®</sup>, Spotof<sup>®</sup>) n'a pas l'AMM pour cette pathologie, cependant il peut être administré dans les crises modérées, en attente du traitement spécifique. En revanche, il ne doit pas retarder l'utilisation de ce dernier. Il n'est pas recommandé en cas de crise grave.

Les IEC sont contre-indiqués chez des patients ayant présenté un AE aux IEC, et certains traitements nécessitent une vigilance particulière (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2), gliptines et immunosuppresseurs) lors d'une prescription concomitante.

Il faut également informer le patient que l'arrêt de l'IEC ne fait pas disparaître immédiatement le risque de récurrence d'AE, car un patient sur deux récidive. Ce risque est maximal dans le mois qui suit l'arrêt de l'IEC, mais il peut persister plus de six mois après (9).

Le patient devra être orienté rapidement vers un centre de référence ou de compétence du CREAK pour la poursuite de la prise en charge. La consultation a pour but de mettre en place l'éducation thérapeutique du patient, l'information du centre SAMU du patient, la déclaration du cas auprès du centre de pharmacovigilance local et la recherche d'un angioedème bradykinique héréditaire révélé par la prise d'IEC.

En Auvergne-Rhône-Alpes, il existe deux centres de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) :

- LYON : Dr Sophie DEBORD-PEGUET : Service de réanimation, CHU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot
- GRENOBLE : Pr Laurence BOUILLET et Dr Isabelle BOCCON-GIBOD : Service de Médecine interne, CHU de Grenoble - Hôpital Michallon

À Clermont-Ferrand, ces consultations sont réalisées par le service de médecine interne du CHU Gabriel Montpied et le service de dermatologie du CHU Estaing qui sont considérés comme des centres associés du CREAK.

En cas de besoin, une astreinte du CREAK est disponible par téléphone 24h/24 pour les professionnels de santé au 06.74.97.36.88.

## 6. Contexte de la thèse

Au cours de mon internat, j'ai fait le diagnostic d'au moins trois cas avérés et deux suspicions d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC. Lors de mon premier cas, aux urgences de Montluçon, le Dr Anne BOUDOT-BLANCHARD m'a donné toutes les informations nécessaires

à la prise en charge du patient qui avait une atteinte considérée comme grave. Un premier constat m'est alors apparu : cette pathologie, pourtant potentiellement très grave, n'est que très peu évoquée dans les cours de préparation à l'ECN (Examen Classant National).

Pour les cas suivants, j'étais en stage avec des médecins généralistes. J'évoquais le diagnostic devant un angioedème blanc, déformant et sans urticaire associé. Les médecins n'étaient pas convaincus par cette hypothèse qui s'est pourtant révélée confirmée à deux reprises, l'un après disparition complète des symptômes après une injection de Firazyr® aux urgences, l'autre devant l'absence de récurrence d'angioedème après arrêt du traitement par IEC. Je n'ai malheureusement pas su le diagnostic final pour les deux autres suspicions car je les ai perdues de vue. J'ai donc essayé de comprendre pourquoi les médecins n'adhéraient pas à cette hypothèse. J'ai fait le constat que, la plupart du temps, les médecins ne connaissent pas cette pathologie. Lorsque le médecin connaissait cette pathologie, l'argument était qu'il s'agit d'une pathologie très rare que personne ne voit. Pourtant, quand on parle de toux sous IEC, là tous les médecins connaissent. Quand on sait que ces deux effets indésirables sont probablement provoqués par le même mécanisme, on peut se demander pourquoi les médecins connaissent l'un et pas l'autre.

Ces constats ainsi que la difficulté à retrouver une fréquence exacte d'apparition de l'angioedème bradykinique chez les patients sous IEC m'ont permis de me poser une première question : l'angioedème bradykinique est-il vraiment très rare ou bien est-il sous-diagnostiqué par les professionnels de santé ?

Il est vrai que « ce qu'on cherche, on le trouve » comme disait Sophocle, mais j'ai tout de même été étonné de faire ce diagnostic chez au moins 3 patients en 3 ans d'internat.

## 7. Question et hypothèse

Je me suis donc demandé pourquoi l'AE bradykinique aux IEC pourrait être sous-diagnostiqué.

Pour cela, mon travail de thèse répond donc à la question : Quelle est l'état des connaissances des médecins généralistes et internes en médecine générale de la région Auvergne-Rhône-Alpes sur l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC ?

L'hypothèse serait qu'il existe un défaut de connaissance des médecins généralistes et internes en médecine générale sur le sujet à l'origine de sous-diagnostic.

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1. Type d'étude / inclusion

Pour répondre à la question posée par cette thèse, nous avons choisi de réaliser une étude quantitative descriptive.

Pour cela, nous avons créé un questionnaire progressif qui a été envoyé aux médecins généralistes et internes de médecine générale de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Les réponses au questionnaire étaient anonymes.

Étaient inclus, les médecins généralistes remplaçants ou installés, hospitaliers ou libéraux et les internes de médecine générale rattachés à la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Nous avons reçu l'aide de l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) de la région pour envoyer le questionnaire par mail aux médecins généralistes après approbation du comité scientifique de l'organisme.

L'envoi du questionnaire a également été fait par mail pour les internes de médecine générale via les secrétaires des départements de médecine générale pour les facultés de Grenoble et Lyon et via le Syndicat Stéphanois pour l'Internat et le Post Internat de Médecine Générale pour les internes de Saint Etienne.

Pour les internes de Clermont-Ferrand, la diffusion du questionnaire a été faite via la page Facebook® du Syndicat Auvergnat Représentant les étudiants en Médecine Générale Hospitalière et Ambulatoire (SARHA).

Les questionnaires ont été diffusés le 05 juin 2019 aux internes de Grenoble, le 01 juillet 2019 aux médecins de l'ensemble de la région, le 03 juillet 2019 aux internes de Lyon, le 10 juillet 2019 aux internes de Clermont-Ferrand et le 15 juillet 2019 aux internes de Saint Etienne.

Le lien du questionnaire est devenu inactif le 22 juillet 2019, date correspondant à l'interprétation des premiers résultats.

Parmi les résultats obtenus, nous avons exclu les questionnaires incomplets, c'est-à-dire ceux qui n'avaient pas de réponse à l'ensemble des questions posées.

Les résultats ont été interprétés sur l'ensemble de la population ayant répondu au questionnaire puis en sous-catégories afin de pouvoir comparer les résultats selon différentes classes de population (exemples : médecins/internes, médecins remplaçants/installés, médecins ayant peu d'expérience/expérimentés, ...).

Un minimum de 150 questionnaires était nécessaire pour que l'analyse statistique des réponses soit correcte.

## 2. Questionnaire

Le questionnaire, reçu par mail ou par internet, était accessible par le biais d'un lien internet.

Il a été créé à l'aide du logiciel RedCap du CHU de Clermont-Ferrand, ce qui a facilité l'interprétation des résultats par la suite.

Il a été validé par plusieurs experts médicaux avant son envoi : Dr Anne BOUDOT-BLANCHARD (directeur de thèse, médecin et allergologue au CH de Montluçon), Dr Sophie DEBORD-PEGUET (responsable du CREAK du CHU de Lyon), Pr Laurence BOUILLET (coordinatrice nationale du CREAK), Pr Marc ANDRE et Pr Marc RUIVARD (professeurs en médecine interne au CHU de Clermont-Ferrand).

Il a également été validé par Mme Marie RIQUELME (biostatisticienne) et M. Nicolas ANDANT (data manager, responsable du logiciel RedCap) pour prévoir la meilleure analyse statistique possible.

Le questionnaire a été construit en 6 parties sous la forme d'un cas clinique progressif, de sorte qu'il n'était pas possible de modifier une réponse après que celle-ci ait été validée.

L'ensemble du questionnaire est disponible en Annexe 1 mais vous trouverez ci-dessous les points essentiels de chaque partie.

### 2.1. Partie 1

Cette partie permettait de présenter brièvement le cas clinique, elle était accompagnée d'une photographie du patient permettant de préciser son atteinte (cf figure 4).

Cette partie se terminait sur la première question sous forme de question à choix multiple (QCM) : « Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu ? » Les réponses proposées étaient : « Réaction allergique/histaminique », « Cause infectieuse », « Cause iatrogène », « Dysthyroïdie » et « Autre ».



*Figure 4 : photographie du patient présenté dans le cas clinique*

## 2.2. Partie 2

Cette partie donnait plus de précisions à propos de l'anamnèse, la clinique et la biologie du patient.

Une nouvelle question permettait d'être plus précis sur le diagnostic. Si l'interrogé pensait le connaître, il pouvait le renseigner sous forme d'une réponse libre.

Une autre question permettait de savoir à quelle spécialiste le médecin ou l'interne adresserait ce patient. Plusieurs réponses étaient proposées avec la possibilité de répondre « autre » et préciser le spécialiste s'il ne faisait pas partie des suggestions.

### 2.3. Partie 3

Cette partie révélait qu'il s'agissait d'une cause iatrogène et demandait, par le biais d'un QCM, quel était le traitement le plus probablement en cause parmi les traitements pris par le patient.

### 2.4. Partie 4

Le diagnostic d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC était donné. Cette partie permettait de savoir si les personnes interrogées avaient déjà entendu parler de cette pathologie (« oui », « non » ou « très succinctement »), s'ils pensaient que cela était grave et quel traitement était d'après eux le plus efficace. Pour le traitement, un QCM était posé avec comme réponses proposées : « corticothérapie », « antihistaminique », « adrénaline » ou « aucun d'entre eux ».

### 2.5. Partie 5

Il était précisé que l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC ne réagit à aucun des traitements précédents. La question posée était donc : « Avez-vous une idée du traitement à entreprendre ? ». En cas de réponse positive, il était demandé de préciser.

### 2.6. Partie 6

Il s'agissait de la dernière partie du questionnaire. Elle débutait par un bref rappel sur l'angioedème bradykinique et son traitement spécifique.

Les premières questions permettaient de savoir si la personne interrogée avait le sentiment d'avoir appris des choses et si elle souhaiterait en savoir davantage.

Les dernières questions permettaient d'avoir plus de renseignements sur la personne qui venait de remplir le questionnaire : médecin/interne, nombre d'années d'expérience et lieu d'exercice (ville/semi-rural/rural/hôpital) pour les médecins installés.

### 3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. Une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification ( $p$ ) était inférieur à 0.05 (risque  $\alpha=5\%$ ). Les réponses au questionnaire sont décrites par des effectifs et pourcentages associés. Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi2 ou par le test exact de Fisher.

### III. RESULTATS

#### 1. Population

L'URPS disposait d'une base de données comportant 7196 médecins généralistes dans la région Auvergne-Rhône-Alpes. 2539 médecins refusaient de recevoir un démarchage par mail ou n'avaient pas fourni d'adresse mail et ont donc été exclus. Le mail de sollicitation pour répondre au questionnaire a donc été envoyé à 4657 médecins généralistes de la région. Parmi ces envois, 138 adresses mails sont revenues en erreur pour différentes raisons (over quota, adresse invalide, problème de communication, problème d'autorisation ou de sécurité, ...). Au total, 4519 mails sont parvenus aux médecins généralistes de la région Auvergne-Rhône-Alpes (figure 5).

En ce qui concerne les internes, le lien du questionnaire était visible par 259 internes de la faculté de Clermont-Ferrand. Un mail de sollicitation a été envoyé à 438 internes de la Faculté de Grenoble, 548 pour Lyon et 237 pour Saint Etienne. Au total, 1482 internes de médecine générale ont été sollicités sur l'ensemble de la région (figure 5).

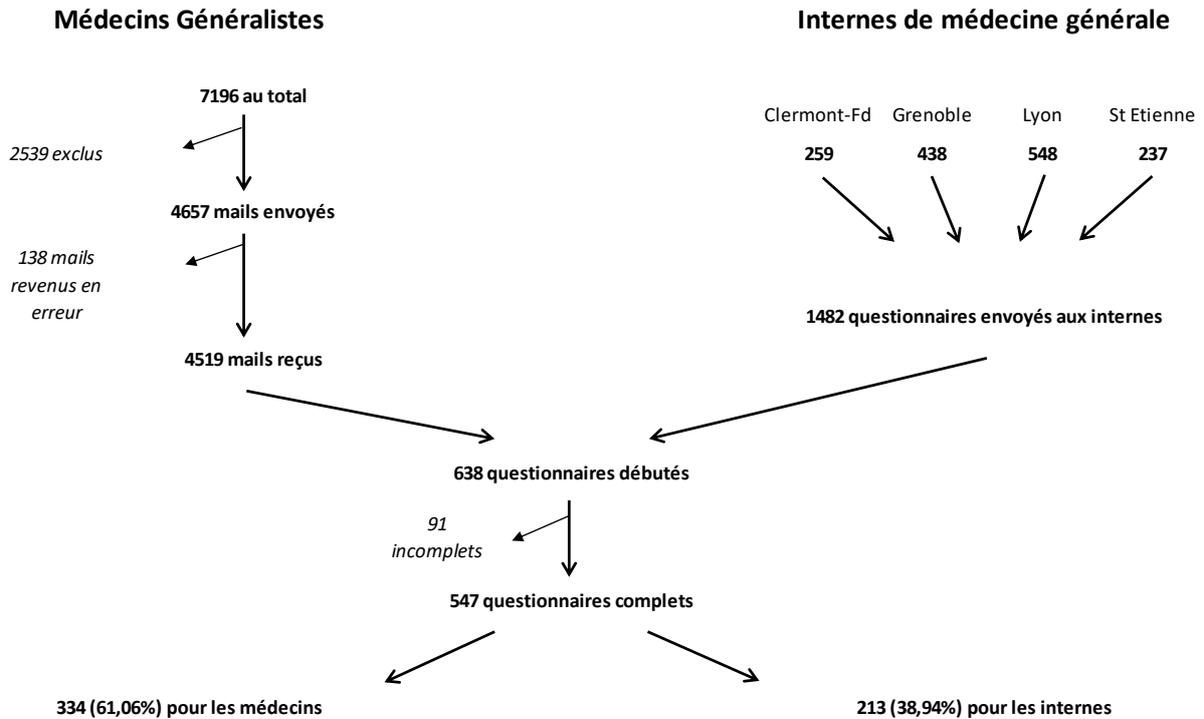


Figure 5 : diagramme de flux de la population visée par l'envoi des questionnaires

Au total, 638 personnes ont répondu à au moins une question après avoir cliqué sur le lien du questionnaire. Nous avons choisi d'exclure tous les questionnaires pour lesquels les participants n'avaient pas répondu à la totalité des questions. C'est ainsi 547 questionnaires complets qui ont été analysés et interprétés.

Parmi les 547 questionnaires complets, 334 (61.06%) ont été remplis par des médecins généralistes et 213 (38.94%) par des internes (figure 5).

Parmi le médecins généralistes, 267 (79.94%) étaient des médecins installés, 67 (20.06%) étaient des remplaçants (figure 6).

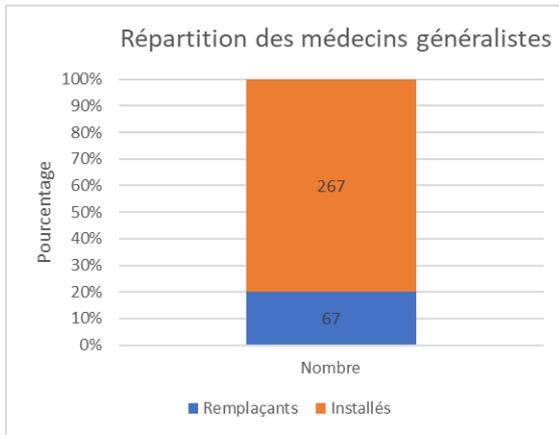


Figure 6 : répartition des médecins entre installés et remplaçants

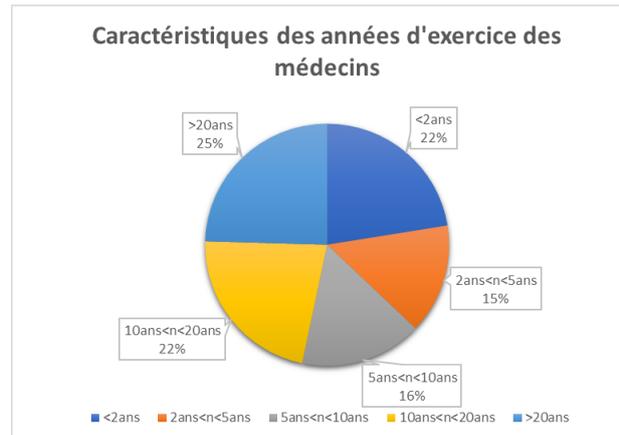


Figure 7 : caractéristiques des années d'exercice des médecins

La figure 7 permet de montrer la répartition des médecins généralistes en fonction de leur nombre d'années d'exercice. Le graphique montre que la répartition était homogène entre les différentes durées.

Nous avons ensuite créé deux nouveaux sous-groupes en rapport avec les années d'exercice pour pouvoir comparer les réponses des médecins avec peu d'expérience et les médecins expérimentés. Le groupe « médecin avec peu d'expérience » correspondait aux médecins qui avaient moins de 10 ans d'exercice. Le groupe « médecins expérimentés » regroupait les médecins dont les années d'exercice étaient supérieures ou égales à 10 ans. La répartition des deux groupes est disponible dans le tableau I.

	Nombre	Pourcentage
<b>Médecins avec peu d'expérience</b>	178	53,29%
<b>Médecins expérimentés</b>	156	46,71%
	334	100%

Tableau I : répartition des médecins en fonction de l'expérience

Parmi les 267 médecins installés, 114 (42.70%) exerçaient en ville, 101 (37.83%) en semi-rural, 48 (17.98%) en milieu rural et seulement 4 (1.50%) étaient des praticiens hospitaliers (figure 8).

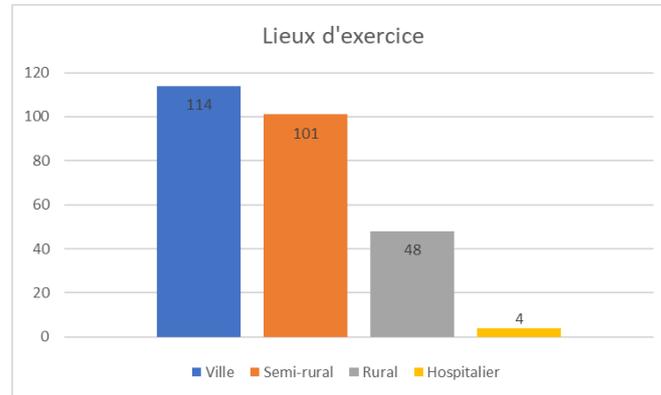


Figure 8 : graphique en barres de la répartition des lieux d'exercice des médecins installés

## 2. Diagnostic

### 2.1. Première question

La première question sous forme de QCM demandait quel diagnostic l'interrogé évoquait en premier lieu devant les signes d'œdème au niveau du visage. Sur les 547 personnes ayant répondu au questionnaire, 427 (78.06%) pensaient à une réaction allergique/histaminique, 5 (0.91%) à une cause infectieuse, 108 (19.74%) à une cause iatrogène et 7 (1.28%) à un autre diagnostic (figure 9). Personne n'a choisi la réponse « dysthyroïdie ».

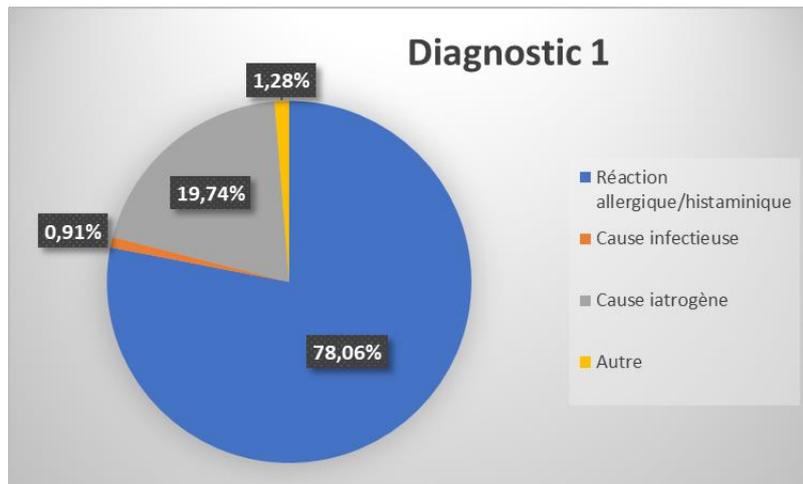


Figure 9 : répartition des réponses à la première question de diagnostic sur l'ensemble de la population

En comparant les réponses entre médecins et internes, il n'existait pas de différence significative ( $p > 0.05$ ) entre les deux populations comme le montre le tableau II.

Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu?	internes	medecins	Total
Réaction allergique/histaminique	171 80.28%	256 76.65%	427 78.06%
Cause infectieuse	1 0.47%	4 1.20%	5 0.91%
Cause iatrogène	38 17.84%	70 20.96%	108 19.74%
Autre	3 1.41%	4 1.20%	7 1.28%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

Pearson chi2(3) = 1.6599 Pr = 0.646  
Fisher's exact = 0.672

Tableau II : répartition des réponses à la première question de diagnostic en fonction des internes ou des médecins

Il en était de même si on comparait les médecins peu expérimentés (<10ans) et expérimentés (>=10ans) comme le montre le tableau III.

Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu?	années expérience		Total
	<10 ans	>=10 ans	
Réaction allergique/histaminique	146 82.02%	110 70.51%	256 76.65%
Cause infectieuse	2 1.12%	2 1.28%	4 1.20%
Cause iatrogène	27 15.17%	43 27.56%	70 20.96%
Autre	3 1.69%	1 0.64%	4 1.20%
Total	178 100.0%	156 100.0%	334 100.0%

*Tableau III : répartition des réponses à la première question de diagnostic en fonction des années d'expérience*

## 2.2. Question sur le diagnostic précis

Après avoir donné plus de détails à l'interrogé sur le patient et l'anamnèse, la question suivante nous permettait de savoir s'il avait une idée du diagnostic précis.

Sur la population totale, 46.53% ont répondu qu'ils n'avaient pas d'idée et 53.75% pensaient à un diagnostic (tableau IV). Il existait une différence significative ( $p=0.028$ ) entre la réponse des médecins et des internes avec proportionnellement plus d'internes qui ont répondu « oui » à la question par rapport aux médecins généralistes comme le montre le tableau IV.

diagnostic précis	internes	médecins	Total
Non	86 40.38%	167 50.00%	253 46.25%
Oui	127 59.62%	167 50.00%	294 53.75%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

Pearson  $\chi^2(1) = 4.8461$  Pr = 0.028  
 Fisher's exact = 0.028  
 1-sided Fisher's exact = 0.017

Tableau IV : répartition des réponses à la question du diagnostic précis en fonction des internes ou des médecins

Si la réponse à cette question était positive, il était demandé de préciser par une réponse libre.

Nous avons regroupé les réponses synonymes en 11 sous-catégories (figure 10). La répartition des réponses de l'ensemble de la population est disponible dans le diagramme de la figure 10.

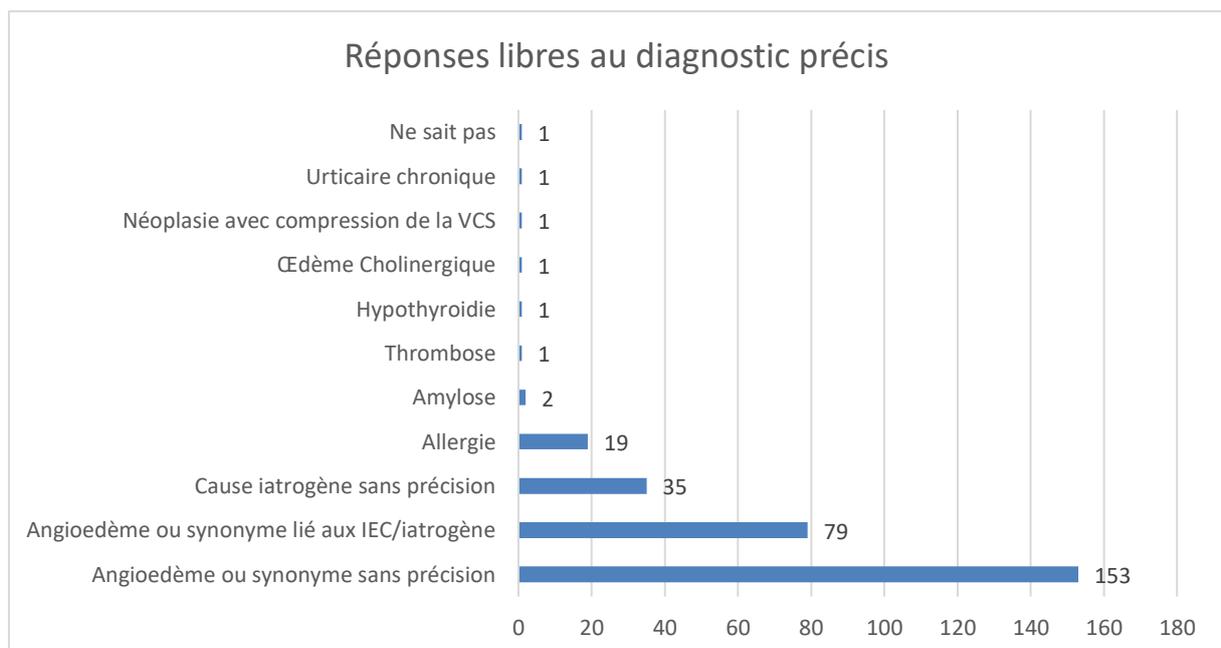


Figure 10 : diagramme en barres de la répartition des réponses libres au diagnostic précis regroupées en 11 sous-catégories

Si l'on simplifie ces réponses en deux groupes :

- Réponse correcte : correspondant à la fusion des sous-groupes « angioedème ou synonyme sans précision », « angioedème ou synonyme lié aux IEC/iatrogène » et « cause iatrogène sans précision ». À noter que cette catégorie correspond à une réponse considérée correcte mais qui n'est pas forcément complète.
- Autre réponse : correspondant à la fusion des 8 autres sous-catégories.

Dans cette configuration, sur les 294 personnes pensant connaître le diagnostic précis, 267 (90.82%) donnaient une réponse correcte contre 27 (9.18%) une autre réponse. En rapportant ces chiffres à l'ensemble des participants au questionnaire, on retrouve que 48.81% des participants donnaient une réponse correcte.

Cependant cette réponse correcte n'était pas toujours complète. Si l'on ne retient que l'item « angioedème ou synonyme lié aux IEC/iatrogène » comme réponse exacte, les 79 réponses représentaient 26.87% des personnes pensant connaître le diagnostic et 14.44% de l'ensemble des participants. Ces réponses exactes sont réparties comme suit : 19 (24.05%) étaient données par les internes et 60 (75.95%) par les médecins. Cela représentait donc 17.69% de réponses exactes chez les médecins et 8.92% chez les internes, il existe donc une différence significative entre les deux groupes. Parmi les 60 réponses exactes données par les médecins, 47 étaient données par les médecins installés et 13 par les médecins remplaçants. Le tableau V reprend la répartition des réponses en fonction des années d'expérience et, pour les médecins installés, du lieu d'exercice. Il donne également le pourcentage de réponses exactes dans chaque catégorie. Cela montre que l'expérience des médecins ne modifiait pas significativement le pourcentage de réponses exactes. Il en était de même pour le lieu

d'installation, à l'exception des médecins hospitaliers dont l'effectif était cependant trop faible pour conclure.

Expérience des médecins	Nombre Pourcentage	Pourcentage par rapport à l'expérience	Lieu d'exercice	Nombre Pourcentage	Pourcentage par rapport au lieu d'exercice
Médecins avec peu d'expérience	30 50,00%	16,85% des 178 médecins	Ville	16 34,04%	14,04% des 114 médecins
Médecins expérimentés	30 50,00%	19,23% des 156 médecins	Semi-rural	22 46,81%	21,78% des 101 médecins
Total	60 100,00%		Rural	9 19,15%	18,75% des 48 médecins
			Hospitalier	0 0,00%	0,00% des 4 médecins
			Total	47 100,00%	

*Tableau V : répartition des réponses exactes en fonction de l'expérience des médecins et de leur lieu d'exercice avec pourcentages de réponses exactes dans chaque catégorie*

### 3. Spécialistes

Tout de suite après avoir demandé le diagnostic précis, il a été demandé à quel spécialiste le praticien adresserait ce patient. Cette question, sous forme de QCM proposait plusieurs spécialistes avec la possibilité de renseigner un spécialiste non cité en cochant la case « autre ». Les différentes suggestions après avoir cocher la réponse « autre » ainsi que la répartition de l'ensemble des réponses à cette question est disponible dans le tableau VI.

Spécialistes		Nombre	Pourcentage
Allergologue		278	50,82%
Urgences		105	19,20%
Endocrinologue		19	3,47%
Infectiologue		3	0,55%
Autres	Aucun	30	5,48%
	Médecine Interne	73	13,35%
	Dermatologue	6	1,10%
	Cardiologue	8	1,46%
	Stomatologue/ORL	9	1,65%
	Centre Spécialisé/CREAK	11	2,01%
	Angiologue	2	0,37%
	Rhumatologue	1	0,18%
Néphrologue	2	0,37%	

*Tableau VI : répartition de l'ensemble des réponses à la question du spécialiste à qui adresser le patient*

La figure 11 ci-dessous permet une meilleure représentation de cette répartition car nous avons créé un groupe « divers » regroupant toutes les spécialités qui comptaient moins de 10 réponses.

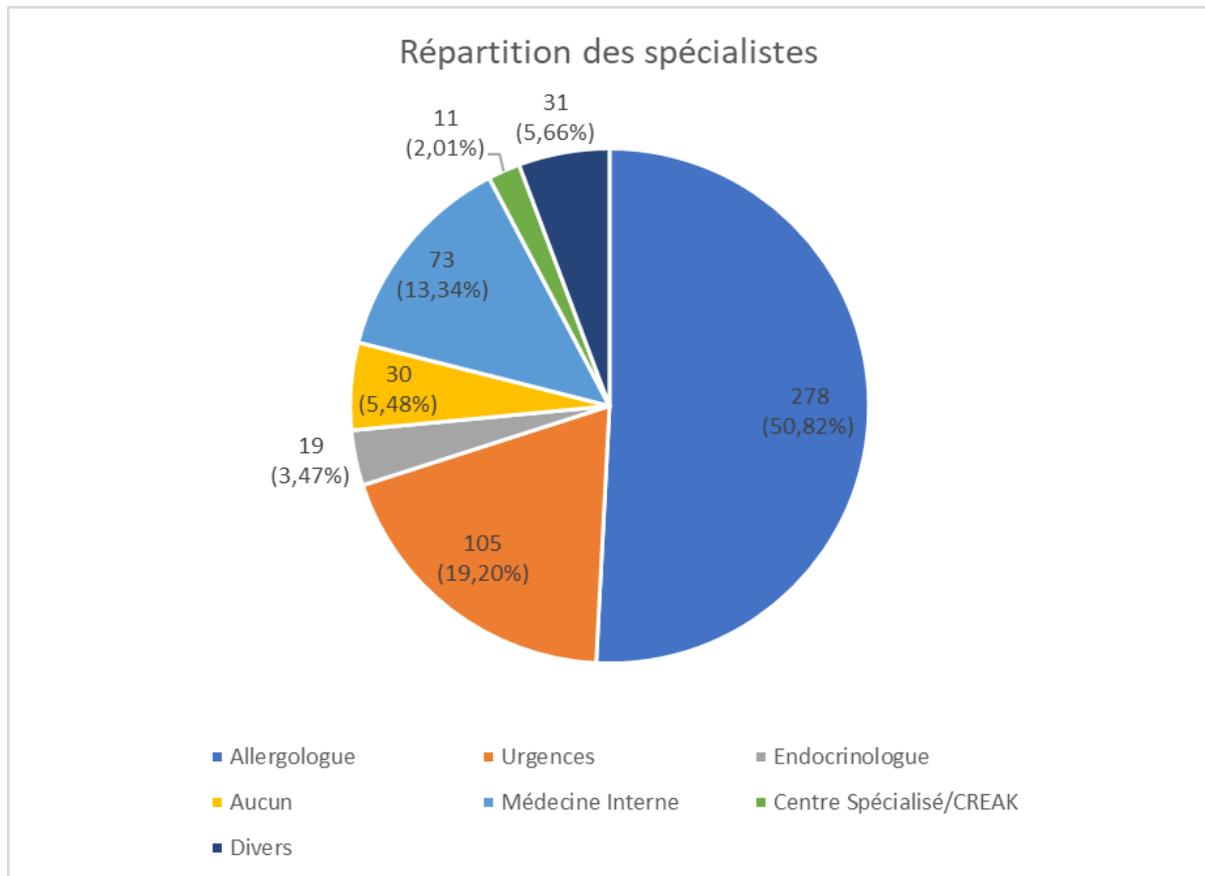


Figure 11 : diagramme en secteurs de la répartition simplifiée du spécialiste à qui adresser le patient

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, dans ce cas clinique il faudrait adresser le patient aux urgences car il présentait des signes de gravité. Si l'on se focalise sur les 105 réponses « urgences » (19.20% des participants), elles étaient réparties à 49.52% chez les médecins (52 réponses) et 50.48% chez les internes (53 réponses). Cela était donc bien reparti entre les deux groupes, cependant si on compare au nombre de participants dans chaque classe, il en

ressort que 15.57% des médecins auraient adressé le patient aux urgences contre 24.88% des internes. La différence était significative.

Parmi les 79 participants qui ont su donner la réponse exacte (« angioedème ou synonyme lié aux IEC/iatrogène ») au diagnostic précis, 25 (31.65%) ont proposé d'adresser le patient aux urgences.

#### 4. Traitement en cause

Après avoir révélé qu'il s'agissait d'une cause iatrogène, il était demandé, sous forme de QCM, quel traitement était le plus probablement en cause parmi les traitements suivis par le patient.

64.17% (351 participants) incriminaient le RAMIPRIL qui était donc bien l'IEC chez ce patient.

La répartition des réponses avec dissociation entre les internes et les médecins est disponible dans le tableau VII.

Quel traitement est le plus probablement en cause?	internes	medecins	Total
RAMIPRIL	134 62.91%	217 64.97%	351 64.17%
AMLODIPINE	32 15.02%	20 5.99%	52 9.51%
METFORMINE	2 0.94%	0 0.00%	2 0.37%
ALLOPURINOL	14 6.57%	14 4.19%	28 5.12%
Je ne sais pas	31 14.55%	83 24.85%	114 20.84%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

*Tableau VII : répartition des réponses au traitement le plus probablement en cause chez les médecins et les internes*

Chez les médecins, les pourcentages étaient comparables quels que soient le lieu d'exercice ou les années d'expérience.

Si l'on reprend nos deux sous-groupes « réponse correcte » et « autre réponse » à la question du diagnostic précis, il en revient que sur les 267 « réponses correctes » (mais pas forcément complète), 226 (84.64%) incriminaient le RAMIPRIL comme responsable de la pathologie. Cela montre qu'au moins 41 participants qui ont été classés dans la catégorie « réponse correcte » n'avaient pas le diagnostic exact.

## 5. Connaissance et gravité

Au début de la partie 4 du questionnaire, le diagnostic d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC était dévoilé.

Une première question permettait de savoir si les interrogés avaient déjà entendu parler de cette pathologie. Les réponses possibles à ce QCM étaient « oui », « non » ou « très succinctement ». Les résultats avec la répartition entre les médecins et les internes est disponible dans le tableau VIII ci-dessous.

Cela montre que les internes avaient plus souvent entendu parler de cette pathologie. Les médecins en avaient, eux, moins entendu parler.

Chez les médecins, les années d'expérience interféraient peu dans la connaissance de la pathologie (tableau IX).

Avez-vous déjà entendu parler de cette pathologie?	lieu d'exercice		Total
	interne	medecin	
Oui	146 68.54%	181 54.19%	327 59.78%
Non	17 7.98%	62 18.56%	79 14.44%
Très succinctement	50 23.47%	91 27.25%	141 25.78%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

*Tableau VIII : connaissance de la pathologie en fonction des médecins et des internes*

Avez-vous déjà entendu parler de cette pathologie?	années d'expérience		Total
	<10 ans	>=10 ans	
Oui	89 50.00%	92 58.97%	181 54.19%
Non	29 16.29%	33 21.15%	62 18.56%
Très succinctement	60 33.71%	31 19.87%	91 27.25%
Total	178 100.0%	156 100.0%	334 100.0%

*Tableau IX : connaissance de la pathologie par les médecins en fonction de l'expérience*

En ce qui concerne le lieu d'exercice pour les médecins installés, la répartition était très homogène après avoir exclus les médecins hospitaliers qui n'étaient pas assez nombreux pour que les chiffres soient représentatifs (tableau X).

Avez-vous déjà entendu parler de cette pathologie?	lieu d'exercice			Total
	rural	semi-rural	ville	
Oui	26 54.17%	54 53.47%	61 53.51%	141 53.61%
Non	10 20.83%	21 20.79%	23 20.18%	54 20.53%
Très succinctement	12 25.00%	26 25.74%	30 26.32%	68 25.86%
Total	48 100.0%	101 100.0%	114 100.0%	263 100.0%

*Tableau X : connaissance de la pathologie par les médecins en fonction de leur lieu d'exercice*

La question suivante portait sur la gravité de la pathologie. Sur les 547 participants, 487 (89.03%) pensaient que cela pouvait être grave, tandis que 60 (10.97%) pensaient que cela n'était pas grave.

Les chiffres étaient comparables entre médecins et internes qui pensaient respectivement que cela pouvait être grave dans 87.43% et 91.55% des cas et pas grave dans 12.57% et 8.45% des cas.

Chez les médecins, l'expérience (tableau XI) et le lieu d'exercice (tableau XII) n'interféraient également que très peu dans les pourcentages.

Est-ce grave?	années d'expérience		Total
	<10 ans	>=10 ans	
Non	21 11.80%	21 13.46%	42 12.57%
Oui	157 88.20%	135 86.54%	292 87.43%
Total	178 100.0%	156 100.0%	334 100.0%

*Tableau XI : gravité de la pathologie en fonction de l'expérience des médecins*

Est-ce grave?	lieu d'exercice			Total
	rural	semi-rural	ville	
Non	7 14.58%	14 13.86%	17 14.91%	38 14.45%
Oui	41 85.42%	87 86.14%	97 85.09%	225 85.55%
Total	48 100.0%	101 100.0%	114 100.0%	263 100.0%

*Tableau XII : gravité de la pathologie en fonction du lieu d'exercice des médecins installés*

## 6. Traitement de l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC

### 6.1. Traitement le plus efficace : QCM

Dès la partie 4, après avoir révélé le diagnostic d'AE bradykinique secondaire aux IEC, on retrouvait un QCM pour savoir quel traitement était, d'après l'interrogé, le plus efficace sur cette pathologie.

Il en ressort que 117 participants (21.39%) ont opté pour la corticothérapie, 63 (11.52%) pour l'antihistaminique, 29 (5.30%) pour l'adrénaline et 338 (61.79%) pour « aucun d'entre eux ».

La répartition était comparable entre les médecins et les internes comme le montre le tableau XIII. C'était également le cas chez les médecins en fonction de leurs années d'expérience et de leur lieu d'installation.

Quel traitement le plus efficace?	internes	médecins	Total
Corticothérapie	48 22.54%	69 20.66%	117 21.39%
Anti-histaminique	15 7.04%	48 14.37%	63 11.52%
Adrénaline	12 5.63%	17 5.09%	29 5.30%
Aucun d'entre eux	138 64.79%	200 59.88%	338 61.79%
<b>Total</b>	<b>213 100.0%</b>	<b>334 100.0%</b>	<b>547 100.0%</b>

*Tableau XIII : répartition des réponses au QCM sur le traitement le plus efficace en fonction des médecins et des internes*

## 6.2. Traitement spécifique : QCM

Le début de la partie 5 informait les participants que l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC ne réagissait à aucun des traitements précédemment cités.

Un QCM leur demandait s'ils avaient une idée du traitement spécifique. 256 participants (46.80%) pensaient connaître le traitement spécifique (45.81% chez les médecins et 48.36% chez les internes) tandis que 291 participants (53.20%) disaient ne pas connaître ce traitement (54.19% des médecins et 51.64% des internes).

### 6.3. Traitement spécifique : réponse libre

Nous avons ensuite demandé aux participants qui pensaient connaître le traitement spécifique de le préciser sous forme d'une réponse libre.

Nous avons regroupé les réponses en 10 catégories de réponses similaires, la répartition de ces réponses parmi les participants qui pensaient connaître le traitement spécifique se trouve dans le diagramme de la figure 12.

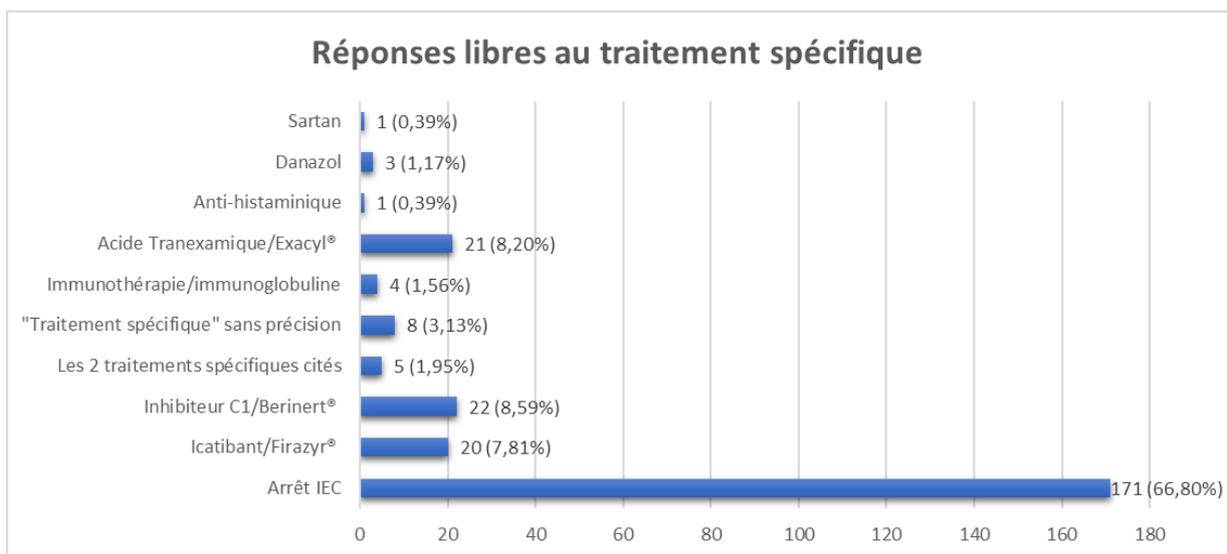


Figure 12 : diagramme de la répartition des réponses libres au traitement spécifique chez les participants qui pensaient connaître ce traitement

Etant donné que dans le cas clinique il s'agissait d'une crise grave d'angioedème bradykinique, la réponse attendue à cette question était soit « Icatibant/Firazyr® », soit « Inhibiteur C1/Berinert® », soit la classe regroupant ces deux traitements spécifiques. Si l'on regroupe ces trois catégories, on retrouve 47 bonnes réponses, ce qui représente 18.36% des participants qui pensaient connaître le traitement spécifique et 8.59% de l'ensemble des participants au questionnaire. Parmi ces 47 bonnes réponses, 19 (40.43%) étaient données par les médecins

et 28 (59.77%) étaient données par les internes. Si l'on rapporte ces chiffres au nombre de participants chez les médecins et chez les internes, il en ressort que 5.69% des médecins avaient mentionné le bon traitement spécifique contre 13.15% d'internes. Il existait donc une différence significative entre les médecins et les internes sur la connaissance du traitement spécifique ( $p=0.003$ ).

Chez les 19 médecins qui ont donné le bon traitement spécifique, 14 (73.68%) faisaient partie des médecins peu expérimentés (moins de 10 ans d'exercice) contre 5 (26.32%) chez les expérimentés. Il existe là aussi une différence significative entre les deux groupes ( $p=0.040$ ).

On ne retrouvait que 11 médecins installés qui ont donné le bon traitement spécifique. Parmi eux, 6 exerçaient en ville, 4 en semi-rural et 1 avait une activité rurale.

D'autre part, il faut noter que 3 participants n'ont pas répondu « aucun d'entre eux » au QCM sur le traitement le plus efficace alors qu'ils ont su citer le traitement spécifique dans la réponse libre de la question suivante.

Si l'on s'intéresse maintenant aux participants qui ont su donner à la fois le diagnostic exact et le bon traitement spécifique, on retrouve que 10 personnes avaient ces deux informations, soit 1.83% de l'ensemble des participants.

Si l'on fait de même en étant moins sévère et donc en s'intéressant aux personnes qui ont donné une réponse « correcte » (bien que pas forcément complète) au diagnostic précis, on retrouve 38 participants qui ont également cités le bon traitement spécifique, soit 6.95% des participants.

## 7. Sensation d'avoir appris quelque chose

Lorsque l'on demandait aux participants s'ils avaient la sensation d'avoir appris quelque chose avec ce questionnaire et les quelques informations qui y sont mentionnées, la réponse était positive dans 92.14% des cas (504 participants). Les pourcentages étaient comparables entre les médecins et les internes comme cela est visible dans le tableau XIV.

Avez-vous appris des choses?	internes	médecins	Total
Non	15 7.04%	28 8.38%	43 7.86%
Oui	198 92.96%	306 91.62%	504 92.14%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

*Tableau XIV : répartition des réponses à la question sur la sensation d'avoir appris quelque chose en fonction des médecins et des internes*

La répartition était homogène entre les médecins expérimentés ou non et en fonction des lieux d'exercice.

## 8. Désir d'être plus informé sur la pathologie

406 participants (74.22%) souhaitaient être davantage informés sur la pathologie tandis que 141 (25.78%) ne le souhaitaient pas. La différence était significative ( $p=0.029$ ) entre les médecins qui donnaient proportionnellement plus de réponses négatives comparés aux internes (tableau XV).

Souhaitez-vous être davantage informés?	internes	médecins	Total
Non	44 20.66%	97 29.04%	141 25.78%
Oui	169 79.34%	237 70.96%	406 74.22%
Total	213 100.0%	334 100.0%	547 100.0%

Pearson  $\chi^2(1) = 4.7790$  Pr = 0.029

*Tableau XV : répartition des réponses au désir d'être davantage informé en fonction des médecins et des internes*

Cependant les répartitions étaient homogènes chez les médecins en fonction de l'expérience ou du lieu d'exercice.

#### 9. Moyenne des pourcentages de bonnes réponses sur la connaissance des participants

Si l'on considère que les questions permettant d'évaluer la connaissance des participants sur l'AE bradykinique secondaire aux IEC étaient :

- La question libre permettant d'évoquer le diagnostic exact avec comme bonne réponse, le diagnostic précis (AE ou synonyme secondaire aux IEC/iatrogène).
- La question sur le spécialiste à qui le participant adresserait le patient avec comme bonne réponse, les urgences.
- Le médicament qui causait l'AE chez ce patient : Ramipril.
- Le fait qu'il s'agissait d'une pathologie grave.

- Le traitement le plus efficace parmi les traitements anti-allergiques et où il fallait donc répondre : « aucun d’entre eux ».
- La question libre sur le traitement spécifique à entreprendre avec comme bonne réponse « Icatibant/Firazyr® », « Inhibiteur C1/Beriner® » ou ces deux traitements cités.

On obtient donc une moyenne de 42.86% de bonnes réponses chez l’ensemble des participants, 41.87% chez les médecins généralistes et 44.37% chez les internes (tableau XVI).

	<b>Ensemble des participants</b>	<b>Médecins Généralistes</b>	<b>Internes</b>
<b>Diagnostic précis</b>	14,40%	17,69%	8,92%
<b>Spécialiste</b>	19,20%	15,57%	24,88%
<b>Médicament en cause</b>	64,17%	64,97%	62,91%
<b>Gravité</b>	89,03%	87,43%	91,55%
<b>Traitement le plus efficace</b>	61,79%	59,88%	64,79%
<b>Traitement spécifique</b>	8,59%	5,69%	13,15%
<b>MOYENNE</b>	<b>42,86%</b>	<b>41,87%</b>	<b>44,37%</b>

*Tableau XVI : pourcentages de bonnes réponses aux traitements sur la connaissance avec moyennes chez tous les participants, les médecins et les internes*

## IV. DISCUSSION

### 1. Interprétation des résultats

#### 1.1. Connaissance des médecins généralistes et internes sur la pathologie

Les résultats de ce questionnaire nous permettent de mettre en évidence que devant un œdème du visage sans précision, la grande majorité des participants évoquait une origine allergique ou histaminique (78%). Cela était effectivement attendu étant donné que la fréquence de ce type d'angioedèmes est nettement supérieure à celle des angioedèmes bradykiniques. Lorsque toutes les précisions étaient données pour orienter vers le diagnostic d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC, on s'aperçoit que seulement 14% des participants pouvaient donner le diagnostic exact et complet. Étant donné qu'il s'agissait d'une question à réponse libre, on peut penser que certains participants connaissaient la réponse complète mais ne l'ont pas écrite en totalité. Dans ce cas, si l'on s'intéresse aux réponses correctes mais pas forcément complètes, on retrouvait 49% des participants. Quand on interrogeait les participants sur leur connaissance de la pathologie, 60% en avaient déjà entendu parler, 26% que succinctement et 14% n'en avaient jamais entendu parler. La majorité des participants avait donc déjà entendu parler de cette pathologie, cependant ils ne l'évoquaient pas forcément dans ce cas clinique.

Quand on demandait quel traitement était à l'origine de la pathologie, un peu moins de 2/3 des participants penchaient pour l'IEC, cela montre là encore que bien que les participants aient entendu parler de la pathologie, ils n'y pensaient pas forcément.

Une grande majorité des participants (89%) pensait qu'il s'agissait d'une pathologie grave. Dans ce cas clinique, le patient présentait un gonflement important du visage et de la langue donc la gravité pouvait sembler évidente. Cependant, devant ces signes de gravité, seulement

19% auraient adressé le patient aux urgences pour une surveillance rapprochée. Près de la moitié des participants adresserait le patient à un allergologue. Quand on connaît les délais actuels pour obtenir un rendez-vous de consultation avec un spécialiste, on peut largement craindre que le patient du cas clinique fasse une complication avant de voir l'allergologue. Les participants ont-ils compris qu'il s'agissait de la prise en charge immédiate ?

En ce qui concerne les traitements, la majorité des participants (62%) savait que les traitements habituels de l'angioedème histaminiques n'étaient pas efficaces dans cette pathologie, cependant seulement 8.59% pouvaient citer le traitement spécifique. Cela était attendu, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement qui n'est pas disponible dans les pharmacies de ville et les médecins généralistes n'ont pas à le prescrire. Il faut tout de même noter que seulement 47% des participants pensaient connaître le traitement spécifique et parmi eux, 67% pensaient que le traitement se limitait à l'arrêt des IEC. Il s'agissait du traitement au long court mais pas du traitement de la crise. On peut se demander si la question a bien été comprise par les participants.

La moyenne des pourcentages de bonnes réponses aux questions portant sur les connaissances de la pathologie par les participants était de 42.86% ce qui reflète une majorité de réponses fausses sur l'ensemble du questionnaire.

Enfin, grâce aux informations données dans le questionnaire, une très grande majorité des participants (92%) disait avoir appris des choses. On aurait pu s'attendre à un pourcentage encore plus élevé quand on sait que seulement 1.83% des participants ont réussi à donner à la fois la bonne réponse au diagnostic précis et au traitement spécifique. Près de trois quart (74%) des participants souhaitaient être davantage informés sur la pathologie ce qui montre un réel intérêt pour cette pathologie.

### 1.2. Particularités entre les médecins et les internes de médecine générale

Les réponses entre les médecins généralistes et les internes étaient relativement homogènes pour la plupart des questions, cependant les quelques différences significatives entre les deux groupes sont décrites ci-dessous.

On s'aperçoit que les médecins généralistes avaient des meilleurs résultats que les internes sur la partie diagnostic avec 17.69% contre 8.92% de réponses exactes.

Cependant, il y avait proportionnellement plus d'internes que de médecins qui orientaient correctement le patient aux urgences (25% contre 16%). Les internes avaient plus entendu parler de la pathologie proportionnellement aux médecins. Ils connaissaient également mieux le traitement spécifique (13.15% des internes contre 5.96% chez les médecins). Enfin, les internes souhaitaient plus recevoir d'informations supplémentaires que les médecins.

### 1.3. Particularités chez les médecins

Là encore il n'y avait que très peu de différences significatives entre les médecins généralistes remplaçants ou installés, en fonction de leur expérience ou en fonction de leur lieu d'exercice. Il faut tout de même noter que seulement 4 médecins généralistes étaient des médecins exerçant en milieu hospitalier donc cela n'a pas permis de comparer leurs réponses avec les autres lieux d'exercice.

Il n'y avait aucune différence entre les médecins généralistes remplaçants et installés.

Les deux seules différences significatives retrouvées entre les médecins expérimentés ( $\geq 10$  ans d'exercice) et non expérimentés concernaient le premier diagnostic à évoquer et

la connaissance du traitement spécifique. Les médecins expérimentés penchaient un peu plus sur la cause iatrogène que les médecins non expérimentés qui, eux, favorisaient l'origine allergique/histaminique. Les médecins non expérimentés avaient une meilleure connaissance du traitement spécifique.

Pour ce qui est du lieu d'exercice (en excluant les médecins hospitaliers), il n'existait aucune différence significative entre les réponses des médecins de chaque population.

## 2. Forces et faiblesses de l'étude

### 2.1. Forces

La principale force de cette étude est le nombre de questionnaires analysés. En effet, avec 547 questionnaires analysés, on était largement au-dessus des 150 questionnaires qui étaient nécessaires à une bonne analyse statistique.

D'autre part, il existait une répartition plutôt homogène entre les différentes sous-populations. Cela a permis d'avoir assez de réponses dans chacune des sous-populations et donc les comparer, à l'exception des médecins hospitaliers (4 seulement) que nous avons dû retirer lors des comparaisons des lieux d'exercice.

## 2.2. Faiblesses

### 2.2.1. Biais de sélection et volontariat

Bien que le nombre de questionnaires analysés soit important, cela représentait un faible pourcentage dans chaque population. Seulement 7.39% des médecins ayant reçu le questionnaire y ont répondu et 14.37% des internes. Ces pourcentages étaient cependant attendus en sollicitant les participants par mail.

D'autre part, les personnes qui ont répondu à ce questionnaire ont été volontaires et ont donc pu choisir de participer à cette enquête pour différentes raisons : temps disponible, séduites par la phrase d'accroche (« je vous promets de ne pas vous gonfler en parlant d'œdème »), intéressées par le fait que je propose une fiche-résumé en fin de questionnaire, ... Ces différentes raisons peuvent possiblement cacher une caractéristique commune aux participants qui soit différente de la population générale.

### 2.2.2. Biais de perdus de vue

Lors de l'interprétation des résultats, nous avons décidé d'exclure les 91 questionnaires qui n'étaient pas complets. Les personnes qui ne sont pas allées jusqu'à la fin du questionnaire étaient donc considérées comme des perdus de vue. Ils représentaient 14.26% des questionnaires débutés ce qui n'est pas négligeable. On peut donc se poser la question de pourquoi est-ce que ces perdus de vue ont-ils décidé d'arrêter le questionnaire avant la fin ? La durée du questionnaire était assez courte donc je doute qu'on puisse attribuer la cause à cela. Cependant, on retrouvait un faible pourcentage de bonnes réponses au diagnostic précis et au traitement spécifique ; la mise en échec des participants était-elle à l'origine de perdus

de vue ? Si c'était le cas, cela voudrait dire que la connaissance des participants serait moins bonne que celle retrouvée dans nos résultats.

### 2.2.3. Biais lors de l'envoi des questionnaires aux médecins généralistes

Il s'agit là du principal biais dans notre étude. En effet, les questionnaires ont été envoyés aux médecins à l'aide de l'URPS or lors de cet envoi, il a été rajouté des informations supplémentaires qui mentionnaient le sujet de la thèse en plus du mail de sollicitation. Les médecins avaient donc accès au diagnostic précis et au médicament en cause avant de commencer le questionnaire. Il faut tout de même préciser que ces informations étaient écrites dans une taille de police nettement plus petite que la phrase d'accroche. Il est impossible de savoir quel est le pourcentage des médecins qui ont lu le sujet de la thèse avant de répondre au questionnaire mais il est évident que cela a dû avoir un impact dans les réponses.

Bien qu'il n'existait pas beaucoup de différences dans les réponses entre les médecins et les internes, ce biais peut cependant expliquer que les médecins aient mieux répondu à la question du diagnostic précis alors qu'ils avaient ensuite fait plus d'erreurs sur la prise en charge (orientation et traitement).

### 2.2.4. Biais lié à l'interprétation de la question sur le traitement spécifique

Lorsque l'on analyse les réponses à la question sur le traitement spécifique à entreprendre, on peut se demander si la question a bien été comprise par les participants. En effet, on souhaitait connaître le traitement de la crise, or la majorité des réponses données à cette

question (66.8%) était « arrêt des IEC ». La question posée dans le questionnaire était « avez-vous une idée du traitement à entreprendre ? Si oui, précisez ». Si la question avait été : « avez-vous une idée du traitement spécifique de la crise ? », les résultats auraient peut-être été différents. Il est également possible que les participants n'avaient aucune notion qu'un traitement spécifique existait et pensaient que le seul traitement était l'arrêt de l'IEC.

### 3. Comparaison avec les études déjà faites

Il n'existe qu'un seul article et une thèse sur la connaissance de l'AE bradykinique aux IEC par les médecins généralistes dans la littérature. Aucune étude ne concerne les internes en médecine générale.

L'article écrit par Lombardi & al. a été publié dans Chest en 2005 et est intitulé « Are Physicians Aware of the Side Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ? : A Questionnaire Survey in Different Medical Categories » (14). L'étude était basée sur l'interprétation des réponses à un questionnaire envoyé à trois catégories de praticiens du Nord de l'Italie. 154 questionnaires ont été remplis dont 48 par des cardiologues, 52 par des médecins généralistes et 54 par des allergologues sans qu'il n'y ait de différence entre les âges dans chaque catégorie. Les questions portaient sur les effets indésirables provoqués par les IEC. D'une manière générale, les médecins généralistes avaient un taux de bonnes réponses supérieur aux deux autres catégories de praticiens mais ce taux restait assez faible : 40%. Si l'on se concentre seulement sur les questions qui portaient sur l'AE bradykinique (questions 6 à 11 du questionnaire disponible en annexe 2), on obtient un pourcentage moyen de bonnes réponses de 33.97% chez les médecins généralistes (NB : 22.58% chez les cardiologues et 26.97% chez les allergologues). Le plus bas pourcentage de bonnes réponses concernait le

temps qu'il faut avant que le risque d'AE disparaisse après l'arrêt des IEC : 15.4% chez les généralistes (0% chez les cardiologues et 8.8% chez les allergologues) (annexe II). Bien que les questions soient différentes de celles posées par notre questionnaire, ces chiffres sont en accord avec les résultats retrouvés dans notre étude. En effet, si l'on fait la moyenne des bonnes réponses aux questions portant sur la connaissance stricte de la pathologie par les médecins généralistes de notre enquête, on retrouve un pourcentage 41.87% (tableau XVI). Il faut tout de même être prudent car l'étude de Lombardi & al. n'est pas très récente (2005) et l'échantillon de médecins généralistes est faible (52 participants).

La thèse sur le même thème a été rédigée par le Dr Stéphane CHARPENTIER en 2013 sous la direction du Dr Nicolas JAVAUD. Elle est intitulée : « Angioedème et inhibiteur de l'enzyme de conversion : évaluation des connaissances en médecine générale » (15). Leur objectif était de tester l'hypothèse d'une relation entre la connaissance de l'AE bradykinique et le suivi d'un patient atteint de cette pathologie. Pour cela, ils ont réalisé une étude cas témoins comparant les connaissances sur les AE bradykiniques et sur la prescription d'IEC de 2 groupes de médecins. Les cas étaient les médecins traitants de patients atteints d'AE bradykinique diagnostiqué dans un centre de référence. Les contrôles étaient des médecins ne suivant pas de patients atteints d'AO bradykinique appariés selon leur localisation géographique. Les résultats sur les cinquante-neuf cas et témoins inclus montrent qu'il existait une relation entre la connaissance de l'AE bradykinique et le suivi d'un patient atteint de cette pathologie. Cela concerne principalement la recherche de l'AE comme effet indésirable lors de l'introduction d'un IEC, le fait d'évoquer un AE bradykinique secondaire aux IEC devant un tableau typique, la connaissance de l'existence d'un traitement spécifique et le recours à des traitements anti-allergiques. Bien que les titres soient comparables, le travail du Dr CHARPENTIER et le mien ne permettent pas de démontrer la même chose. Cependant, il aurait pu être intéressant de

rajouter une question à notre questionnaire pour voir si nos résultats vont dans le même sens : « Avez-vous déjà eu un cas de patient atteint d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC ? ». Cela nous aurait permis de savoir si les médecins et internes qui ont une bonne connaissance de la pathologie ont acquis cette connaissance grâce au suivi de leur patient atteint.

#### 4. Hypothèses et perspectives

##### 4.1. Hypothèses

Cette étude permet de se rendre compte que, bien qu'une majorité des médecins et des internes aient déjà entendu parler de l'AE bradykinique secondaire aux IEC, seulement une minorité arrive à faire le diagnostic, très peu savent qu'il faut orienter le patient aux urgences et encore moins connaissent le traitement spécifique.

En ce qui concerne le traitement, étant donné que les médecins généralistes ne peuvent pas prescrire ce traitement, il était attendu qu'ils ne connaissent pas le nom. Cependant notre questionnaire ne permettait pas de savoir si le participant avait la notion qu'un traitement spécifique existait.

Pour ce qui est du diagnostic et de l'orientation du patient, les médecins généralistes sont souvent en première ligne pour orienter le patient et je pense qu'il est nécessaire qu'ils soient capables d'envisager le diagnostic pour adresser le patient aux urgences afin de réduire les risques pour ce dernier.

On peut donc se demander pourquoi les internes et médecins généralistes ne sont-ils pas assez formés sur cette pathologie ?

La première hypothèse est que l'AE bradykinique secondaire aux IEC est une pathologie rare et il est donc normal que les médecins généralistes ne la connaissent pas. Il s'agit de l'argument qui m'est le plus souvent revenu aux oreilles. Or si l'on compare avec les infections à méningocoque, il y a eu, en France en 2017, 537 cas d'infection à méningocoque avec 62 décès (létalité = 11%), d'après le Centre National de Référence des Méningocoques. Quand on reprend les chiffres donnés par le Pr Laurence BOUILLET dans son article paru dans la Revue de Médecine Interne en 2013 (6), il est question d'environ 6000 cas d'AE bradykinique aux IEC par an en France. Il y a donc 11 fois plus de chance d'avoir un AE bradykinique au cabinet médical qu'une méningite à méningocoque. Cependant, il est vrai qu'en ce qui concerne la létalité, il y a une grosse différence. En effet, dans sa thèse sur la mortalité par angioedèmes en France, Julia CROCHET estime la létalité de l'angioedème bradykinique (toute cause confondue) à 0.270 pour 1000 patients atteints (2). On peut donc s'attendre chaque année en France à 1 à 2 décès provoqués par un AE bradykinique secondaire aux IEC. C'est donc 42 fois moins que pour le méningocoque. Quand on sait que tous les médecins généralistes et internes en médecine générale connaissent par cœur la méningite à méningocoque, sa prise en charge en urgence et son traitement, l'argument de fréquence est discutable car l'AE bradykinique secondaire aux IEC est plus fréquent mais tue moins que la méningite à méningocoque. D'autre part, les chiffres d'incidence de l'AE bradykinique secondaire aux IEC ne sont que des approximations car il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Je reste persuadé qu'il s'agit d'une pathologie sous-diagnostiquée car encore méconnue par les praticiens.

Une autre hypothèse serait qu'il s'agit d'une pathologie qui n'était pas encore bien maîtrisée par les spécialistes il y a quelques années. Les premières recommandations sur le sujet sont également très récentes et ont été réalisées par un comité d'experts. Il n'existe pas encore de

recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) sur le sujet. Il n'existe pas non plus de consensus pour dire quel spécialiste doit se charger du suivi des patients en dehors des endroits où il y a un CREAK sur place. Ce sont donc tantôt les internistes, les dermatologues, les allergologues ou même les réanimateurs qui se chargent du suivi. La bibliographie est également assez maigre, ce qui prouve que le sujet n'est pas encore au cœur des débats (seulement 236 articles retrouvés sur PubMed avec les termes MeSH (Médical Subject Headings) suivants : « angioedema AND angiotensin-converting enzyme inhibitors AND bradykinin »). Le fait que les internes aient une connaissance légèrement meilleure que les médecins généralistes montre qu'il est probable que l'on parle un peu plus fréquemment de la pathologie dans les études de médecine à l'heure actuelle et que les médecins n'ont pas encore eu le temps de mettre à jour leurs connaissances.

Une dernière hypothèse serait que la létalité est faible et que la plupart du temps, la pathologie guérit spontanément sans traitement et sans complication. En tant que médecin généraliste, nous sommes confrontés tous les jours à des cas où il nous est impossible de faire le diagnostic et si la pathologie cède spontanément, on ne va pas forcément pousser les investigations pour pouvoir poser le diagnostic rétrospectivement.

#### 4.2. Perspectives

Ce travail nous a permis de faire un état des connaissances des médecins généralistes et internes de médecine générale de la région Auvergne-Rhône-Alpes sur l'AE bradykinique secondaire aux IEC. On peut s'apercevoir qu'il existe encore des lacunes à ce sujet. Il est donc important d'informer les médecins généralistes et les internes pour améliorer le diagnostic et la prise en charge. Dans l'idéal, il faudrait que le médecin généraliste connaisse la pathologie

et soit capable de l'évoquer devant un angioedème chez tout patient sous IEC. Ensuite, si l'AE est présent lors de la consultation, il faudrait qu'il adresse le patient aux urgences pour le reste de la prise en charge. Si ces deux étapes étaient connues, cela permettrait de faire diminuer encore la morbi-mortalité de la pathologie.

Dans notre étude, le questionnaire de thèse était suivi d'une fiche-résumé (annexe III) qui reprenait les grandes lignes à connaître par le médecin généraliste. Cette fiche, en version imprimable, permet aux médecins et internes de garder une trace écrite des principales choses à retenir sur l'AE bradykinique secondaire aux IEC. Il leur sera ensuite aisé de ressortir la fiche s'ils sont confrontés à un cas d'AE dans leur cabinet médical. Cette initiative a d'ailleurs beaucoup plu car de nombreux médecins et internes ont pris le temps de m'envoyer un mail après avoir répondu au questionnaire pour me remercier de ce qu'ils venaient d'apprendre. On peut penser qu'il serait intéressant de diffuser cette fiche-résumé à l'ensemble des médecins et internes en médecine générale français pour les sensibiliser à cette pathologie.

D'autre part, durant tout mon travail de thèse, j'ai constaté qu'après avoir informé un médecin qui ne connaissait pas la pathologie, cela lui faisait souvent penser à un patient chez qui il n'avait pas réussi à faire le diagnostic. Il aurait donc pu être intéressant de rajouter à la fin du questionnaire une question du type : « Après avoir pris connaissance de ces informations, pensez-vous à un patient qui aurait pu être atteint sans que vous puissiez évoquer le diagnostic ? ».

Dans la continuité de cette thèse, il pourrait être intéressant de réévaluer la connaissance des médecins et internes après leur avoir donné toutes les informations de la fiche-résumé. On pourrait également les interroger dans quelques mois ou années pour savoir s'ils pensent

avoir augmenté le nombre de diagnostics de la pathologie dans leur patientèle grâce à ces nouvelles connaissances.

Ce qui est sûr avec notre enquête, c'est que les participants ont acquis et approfondi leurs connaissances et souhaitaient être davantage informés sur le sujet. Je suis conscient que cette thèse ne va pas « révolutionner » la formation des médecins ou des internes mais j'ai espoir que les 547 personnes qui ont répondu au questionnaire pourront évoquer le diagnostic en cas d'angioedème typique chez un patient sous IEC, que cela permettra de le prendre en charge correctement et, qui sait, sauver une vie...

## V. CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence qu'il existait un défaut de connaissance des médecins généralistes et des internes en médecine générale d'Auvergne-Rhône-Alpes sur l'angioedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cela touchait à la fois le diagnostic de la pathologie mais aussi la prise en charge avec une minorité de participants qui adresserait le patient aux urgences et un très faible pourcentage de bonnes réponses au traitement spécifique à entreprendre. Cependant, les médecins généralistes et internes avaient tout de même conscience qu'il s'agissait d'une pathologie grave. Ils estimaient avoir appris des choses grâce à ce questionnaire et désiraient en savoir davantage.

Les seules différences significatives entre les médecins et les internes concernaient le diagnostic précis avec plus de bonnes réponses chez les médecins et les questions sur la prise en charge (endroit où adresser le patient et traitement spécifique) avec plus de bonnes réponses chez les internes. Il y avait également plus de médecins qui n'avaient jamais entendu parler de la pathologie que d'internes (18.56% contre 7.98%).

La différence concernant le diagnostic précis pourrait être expliquée par le principal biais de l'étude : les médecins ont eu accès au titre de la thèse lorsqu'ils ont reçu le mail de sollicitation.

Les années d'expérience, le lieu d'installation ou le fait d'être installé ou remplaçant n'interféraient pas ou peu dans les réponses des médecins.

Le défaut de connaissance pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'une pathologie dont la fréquence est peu importante et la létalité très faible mais aussi parce qu'il s'agit d'une

pathologie qui a été découverte il y a peu de temps avec des premières recommandations récentes.

La fiche-résumé accessible à la fin du questionnaire a été très appréciée des participants. Elle leur a permis d'avoir plus d'informations sur la pathologie et en garder une trace écrite.

Il serait donc intéressant de renforcer la formation des médecins et des internes sur le sujet.

La fiche-résumé à envoyer à tous les praticiens pourrait être une solution rapide et simple d'améliorer leurs connaissances.

Clermont-Ferrand, le 4/10/2019  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 22 10 2019  
Le Président du Jury

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'P. Goumon', written over a vertical line. The signature is stylized and includes a large loop.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkool K, Jongjarearnprasert K. Angioedema: clinical and etiological aspects. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:26438.
2. Crochet J, Pralong P, Lepelley M, Yahiaoui N, Vermorel C, Bosson JL, et al. Mortalité par angioedèmes isolés en France : quels mécanismes étiologiques ? *Rev Médecine Interne.* déc 2017;38:A100-1.
3. Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Prevalence and treatment of diabetes in France: trends between 2000 and 2005. *Diabetes Metab.* juin 2008;34(3):266-72.
4. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology and Incidence of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):744-9.
5. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med.* 25 juill 2005;165(14):1637-42.
6. Bouillet L. Les angioedèmes secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : un dommage collatéral ? *Rev Médecine Interne.* avr 2013;34(4):195-6.
7. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med.* 12 nov 2012;172(20):1582-9.
8. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* déc 2017;10(1):15.
9. 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. *Rev Med Interne.* avr 2013;34(4):209-13.
10. Waeber B, Buclin T, Grouzmann E. Angioedema during ACE and DPP-4 inhibition. *Rev Med Suisse.* 13 janv 2010;6(231):28-31.
11. Drug-induced non-immune-mediated angioedema. *Prescrire Int.* mars 2016;25(169):71.
12. Lin S-Y, Tang S-C, Tsai L-K, Yeh S-J, Hsiao Y-J, Chen Y-W, et al. Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur J Neurol.* oct 2014;21(10):1285-91.

13. Bouillet L, Defendi F, Hardy G, Cesbron JY, Boccon-Gibod I, Deroux A, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Médicale*. 1 janv 2019;48(1, Part 1):55-62.
14. Lombardi C, Crivellaro M, Dama A, Senna G, Gargioni S, Passalacqua G. Are physicians aware of the side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors?: a questionnaire survey in different medical categories. *Chest*. août 2005;128(2):976-9.
15. Charpentier S. Angioedème et inhibiteur de l'enzyme de conversion: évaluation de l'état des connaissances en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris 13; 2013.

## Annexe I : questionnaire complet de notre étude

Confidential

Page 1 of 2

### Partie 1

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Monsieur X, 67ans, se présente à votre cabinet pour un œdème au niveau de la langue et de la lèvre inférieure depuis moins de 24h.  
Antécédents : HTA sous Ramipril et Amlodipine, diabète sous Metformine, crises de goutte sous Allopurinol.



2019-05-28 11:09:53

[www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org)

REDCap™

1) Quel diagnostic évoquez-vous en premier lieu?

- Réaction allergique/histaminique
  - Cause infectieuse
  - Cause iatrogène
  - Dysthyroïdie
  - Autre
- (Une réponse obligatoire)

## Partie 2

Monsieur X, 67ans, se présente à votre cabinet pour un œdème au niveau de la langue et de la lèvre inférieure depuis moins de 24h.

Antécédents : HTA sous Ramipril et Amlodipine, diabète sous Glucophage, crises de goutte sous Allopurinol.



Vous apprenez finalement qu'il s'agit du troisième épisode similaire au cours des six derniers mois.

Lors d'un épisode, l'œdème se situait au niveau de la lèvre supérieure et des joues.

Il n'est pas prurigineux.

Monsieur X a vu son dentiste qui a écarté la cause infectieuse.

Un bilan sanguin ne montrait pas de syndrome inflammatoire, pas d'éosinophilie ni dysthyroïdie.

Il n'a pas changé ses habitudes de vie (dont alimentaires).

Pas d'introduction récente de médicaments.

2019-05-28 11:09:59

[www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org)



Suite à ces nouvelles informations, avez-vous une idée du diagnostic le plus probable?

- Oui
  - Non
- (réponse obligatoire, merci)

Précisez

---

A quel spécialiste l'adressez-vous?

- Allergologue
  - Urgences
  - Endocrinologue
  - Infectiologue
  - Autre
- (réponse obligatoire, merci)

Précisez

---

### Partie 3

Monsieur X, 67ans, se présente à votre cabinet pour un œdème au niveau de la langue et de la lèvre inférieure depuis moins de 24h.

Antécédents : HTA sous Ramipril et Amlodipine, diabète sous Glucophage, crises de goutte sous Allopurinol.



Vous apprenez finalement qu'il s'agit du troisième épisode similaire au cours des six derniers mois.

Lors d'un épisode, l'œdème se situait au niveau de la lèvre supérieure et des joues.

Il n'est pas prurigineux.

Monsieur X a vu son dentiste qui a écarté la cause infectieuse.

Un bilan sanguin ne montrait pas de syndrome inflammatoire ni dysthyroïdie.

Il n'a pas changé ses habitudes de vie (dont alimentaires).

Pas d'introduction récente de médicaments.

2019-05-28 11:10:03

[www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org)

REDCap

Il s'agit d'une cause iatrogène.

- 1) D'après vous, à quel traitement la symptomatologie est-elle le plus probablement imputable?

- RAMIPRIL
- AMLODIPINE
- METFORMINE
- ALLOPURINOL
- Je ne sais pas  
(réponse obligatoire, merci)

## Partie 4

Il s'agit d'un angioedème bradykinique secondaire aux IEC (ramipril), anciennement connu sous le nom d'oedème angioneurotique aux IEC.

Il peut survenir à l'initiation d'un traitement par IEC ou à distance comme c'est le cas chez ce patient.

- 1) Avez-vous déjà entendu parler de cette pathologie?
  - Oui
  - Non
  - Très succinctement  
(réponse obligatoire, merci)
  
- 2) D'après vous, cela peut-il être grave?
  - Oui
  - Non  
(réponse obligatoire, merci)
  
- 3) Quel traitement est le plus efficace d'après vous?
  - Corticothérapie
  - Anti-histaminique
  - Adrénaline
  - Aucun d'entre eux  
(réponse obligatoire, merci)

## Partie 5

L'angioedème bradykinique aux IEC ne réagit à aucun des traitements précédemment cités (corticothérapie, anti-histaminique, adrénaline).

Avez-vous une idée du traitement à entreprendre?

- Oui
  - Non
- (réponse obligatoire, merci)

Précisez

\_\_\_\_\_

(réponse obligatoire, merci)

## Partie 6

Il n'existe que 2 traitements spécifiques qui ont prouvé leur efficacité sur l'angioedème bradykinique aux IEC.

Il s'agit de :

- Icatibant (Firazyr®) antagoniste spécifique des récepteurs de la bradykinine
- concentré de C1 Inhibiteur (Berinert®, Cinryze® et Ruconest®)

Cependant, ces 2 traitements sont à délivrance exclusivement hospitalière.

L'acide tranexamique (Exacyl®) n'a pas l'AMM pour cette pathologie, cependant il peut être administré dans les crises modérées, en attente du traitement spécifique. En revanche, il ne doit pas retarder l'utilisation de ce dernier.

Il faut bien évidemment arrêter le traitement par IEC qui devient contre-indiqué à vie par la suite.

Les conséquences peuvent être fatales car l'œdème peut apparaître au niveau laryngé et être à l'origine d'une asphyxie du patient en quelques minutes et son évolution est imprévisible.

Avez-vous le sentiment d'avoir appris des choses grâce à ce questionnaire?

- Oui  
 Non  
(réponse obligatoire, merci)

Souhaiteriez-vous être davantage informé sur cette pathologie?

- Oui  
 Non  
(réponse obligatoire, merci)

Précisez votre statut

- Médecin généraliste installé  
 Médecin généraliste remplaçant  
 Interne en médecine générale  
(réponse obligatoire, merci)

Nombre d'années d'exercice

- Moins de 2ans  
 De 2 à 5ans  
 De 5 à 10ans  
 De 10 à 20ans  
 Plus de 20ans  
(réponse obligatoire, merci)

Lieu d'exercice

- Ville  
 Semi-rural  
 Rural  
 Hospitalier  
(réponse obligatoire, merci)

**Annexe II :** Questionnaire et pourcentages de bonnes réponses de l'étude de Lombardi &al. sur la connaissance des effets indésirables des IEC dans différentes catégories de praticiens (14)

Questions	Answers	References
1. In what percentage of patients receiving ACE-I can cough occur, approximately?	0-1% 0-10% 15-30%† 30-50% > 30%	5, 9
2. The cough usually appears	Since the first dose Within 5 d Within 1 mo to 1 yr†	5, 6
3. Action to take in the case of ACE-I-induced cough?	Symptomatic† Discontinue antihypertensives Replace with another ACE-I Replace with a non-ACE-I drug†	5, 6
4. Usually cough disappears after discontinuation of the responsible ACE-I within	24 h 10-14 d† 6 mo 1 yr	5, 6
5. Bronchospasm and asthma are, with ACE-I	Common Rare† Absent	7
6. In what percentage of patients receiving ACE-I does angioedema occur, approximately	10-15% 5-10% 0.1-0.2%† > 20%	8
7. Angioedema usually appears	At the first dose Within 1 wk After some years All of the previous†	8, 9
8. ACE-I-induced angioedema is more frequent in	Blacks† Whites	8, 9
9. Preferred sites of angioedema are	Lips and tongue† Periorbital region† Inguinal region Larynx†	8, 9
10. Action to take in the case of ACE-I-induced angioedema	Symptomatic† Discontinue antihypertensives Replace with another ACE-I Replace with a non-ACE-I drug†	8
11. After discontinuation of the responsible ACE-I, angioedema disappears	Within 7 d 7-14 d 1 to 6 mo After 1 yr All are correct†	8, 9
12. Which side effects may be associated with angiotensin II receptor inhibitors?	Cough Anemia Renal failure Angina Liver impairment All of the previous†	10
13. Concerning cough and angioedema, can ACE-I and sartans cross-react?	Yes† No	10

\*Instructions: Please use a black pen. Mark with a cross or point to the correct answer(s). One or more answers may be correct. Questions with only partially correct answers will be computed as wrong.

†Indicates a correct answer.

**Table 2—Percentages of Correct Answers to Each Question Subclassified by Medical Category**

Questions	Cardiologists	GPs	Allergists
1	52.9	34.6	50
2	0	11.5	11.8
3	0	15.4	5.9
4	100	96.1	73.5
5	82.3	65.4	73.5
6	47.2	53.8	44.1
7	11.8	26.9	44.1
8	64.7	57.7	41.2
9	0	19.2	3
10	11.8	30.8	20.6
11	0	15.4	8.8
12	23.5	19.2	3
13	47.1	73.1	61.8
Average	33.9	40	34

**Annexe III : fiche-résumé à imprimer disponible après avoir répondu à l'ensemble des questions du questionnaire**

**FICHE RESUME  
ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES SECONDAIRES AUX IEC**

**DEFINITIONS**

L'angio-œdème = angioedème = œdème angioneurotique = urticaire profonde.

- ❖ œdèmes **hypodermiques** sous-cutané ou sous-muqueux, **localisés, transitoires** et disparaissant **sans séquelles**.
- ❖ la plupart du temps d'origine **histaminique** (allergie principalement) mais parfois **bradykiniques**
- ❖ Parmi les angioedèmes bradykiniques, les angioedèmes **acquis secondaires aux IEC** sont **les plus fréquents**
- ❖ **Incidence estimée : entre 0,1 et 2,2 %** des patients traités par IEC, soit **environ 6 000 cas par an** en France.

**DIAGNOSTIC**

Le diagnostic est **CLINIQUE**.

Devant un angioedème, il faut savoir si on s'oriente plutôt vers une cause :

<b>HISTAMINIQUE</b>	<b>BRADYKINIQUE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- début <b>brutal</b>, durée <b>&lt;24h</b></li><li>- <b>urticaire</b> et <b>prurit</b> fréquent</li><li>- terrain <b>atopique</b>, <b>allergènes</b> connus</li><li>- efficacité des <b>anti-histaminiques</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- début assez <b>lent</b>, durée <b>2-3j</b></li><li>- <b>absence</b> d'urticaire ni prurit associés</li><li>- <b>inefficacité</b> des antihistaminiques</li><li>- une <b>déformation importante</b></li></ul>

**Facteurs favorisant les angioedèmes bradykiniques aux IEC :**

- la **peau noire**,
- le sexe **féminin**,
- l'âge **supérieur à 65 ans**,
- le **tabagisme**,
- la prise concomitante de **gliptines** (inhibiteurs des DPP-4, avec un risque multiplié par 9), d'**inhibiteurs de la mTOR** (cytotoxiques du type rapamycine/sirolimus, everolimus), **racecadotril** ou **alteplase** (rt-PA)

**Localisation préférentielle :**

- **visage**
- **langue** (macroglossie)
- **sphère ORL**

Une atteinte **abdominale** est également possible.

**Éléments en faveur d'une induction par un IEC :**

- un patient ayant reçu lors des 6 mois précédents ou actuellement un **IEC**,
- un antécédent de **toux sous IEC**,
- l'**absence d'exposition** à un allergène potentiel,
- l'**absence d'atteinte systémique** évocatrice d'anaphylaxie,
- l'**absence d'une urticaire ou d'un prurit**,
- l'**inefficacité** des antihistaminiques, des corticoïdes ou de l'adrénaline.

**La particularité des angioedèmes bradykiniques secondaires aux IEC est de ne pas être de cause allergique et de ne pas répondre aux traitements antihistaminiques, corticoïdes ou par adrénaline.**

## PRISE EN CHARGE

Surveillance en **milieu hospitalier** (au moins 6 heures) = **URGENCES +/- REANIMATION**

Facteur de gravité : atteinte **au dessus des épaules**

Complication : **détresse respiratoire** nécessitant intubation ou trachéotomie ou ventilation non invasive

-> **c'est donc potentiellement GRAVE +++ car cela peut conduire au décès du patient**

Il est recommandé d'éviter l'examen ORL, notamment par laryngoscopie qui peut aggraver l'angioedème.

**Aucun bilan biologique** n'est indispensable pour le diagnostic.

**A distance**, le dosage pondéral et fonctionnel du C1 inhibiteur et le dosage du C4 sont nécessaires afin d'éliminer un angioedème héréditaire ou acquis car la prise d'un IEC peut les révéler.

## THERAPEUTIQUES

Il n'existe que **2 traitements** qui ont prouvé leur efficacité sur l'angioedème bradykinique secondaire aux IEC :

- **concentré de C1 Inhibiteur** (Berinert®, Cinryze® et Ruconest®) : voie intra-veineuse
- **icatibant** (Firazyr®) antagoniste spécifique des récepteurs de la bradykinine : voie sous-cutanée (contre-indications : enfant et femme enceinte)

**Efficacité en moins de 30min**, cependant, ces 2 traitements sont à délivrance exclusivement hospitalière car très onéreux.

L'acide tranexamique (**Exacyl®**) n'a pas l'AMM pour cette pathologie, cependant il peut être administré dans les crises modérées, en attente du traitement spécifique. En revanche, il **ne doit pas retarder l'utilisation de ce dernier**.

**Il faut bien évidemment arrêter le traitement par IEC qui devient contre-indiqué à vie par la suite et il ne doit pas être remplacé par un Sartan dans la mesure du possible.**

**Il existe un risque de récurrence dans les mois suivants l'arrêt du traitement, il faut en informer le patient.**

## SUIVI DES PATIENTS

Le patient ayant eu un angioedème induit par un IEC doit être orienté vers un centre de référence ou de compétence du **CREAK (Centres de référence des angioedèmes à la bradykinine)**.

En **Auvergne - Rhône-Alpes** :

2 Centres de référence des angioedèmes à kinines (CREAK) :

- **LYON** : Dr Sophie DEBORD-PEGUET : Service de réanimation, CHU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot

- **GRENOBLE** : Pr Laurence BOUILLET et Dr Isabelle BOCCON-GIBOD : Service de Médecine interne, CHU de Grenoble - Hôpital Michallon

La consultation doit mettre en place : l'**éducation thérapeutique** du patient, l'**information du centre SAMU** du patient, la **déclaration du cas** auprès du centre de pharmacovigilance local.

**Astreinte 24h/24h du CREAK sur les Angiodèmes Bradykiniques :**

**06.74.97.36.88**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)**

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

## **SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)**

*En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## CONNAISSANCES DES MEDECINS GENERALISTES ET INTERNES EN MEDECINE GENERALE D'Auvergne-Rhône-Alpes SUR L'ANGIOEDEME BRADYKINIQUE SECONDAIRE AUX INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

### Résumé :

**Contexte :** l'angioedème bradykinique secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion en est un effet indésirable grave pouvant conduire au décès. Le médecin généraliste est généralement en première ligne pour le diagnostic et débiter la prise en charge en urgence. Une surveillance hospitalière et un traitement spécifique sont nécessaires. Il y aurait en France environ 6000 cas par an. Quelles sont les connaissances des médecins généralistes et des internes de médecine générale sur ce sujet ?

**Méthodes :** un questionnaire informatique sous forme de cas clinique progressif a été envoyé aux médecins généralistes et internes de médecine générale d'Auvergne-Rhône-Alpes entre le 05 juin et le 22 juillet 2019.

**Résultats :** 547 questionnaires sont revenus complets (334 médecins/213 internes). Devant un angioedème sans précision, 78.06% des participants évoquaient une cause allergique. Face à un cas typique d'angioedème bradykinique secondaire aux IEC, 14.44% étaient capables de donner le diagnostic (17.69% des médecins/8.92% des internes). 19.20% adressaient le patient aux urgences. 64.17% trouvaient le médicament en cause. Les internes en avaient plus souvent entendu parler (68.54%) que les médecins (54.19%). La gravité était connue. 61.79% savaient que les traitements anti-allergiques n'étaient pas les bons traitements mais 8.59% pouvaient citer un des traitements spécifiques (5.69% des médecins/13.15% des internes). 92.14% ont appris des choses grâce au questionnaire et 74.22% souhaitaient être davantage informés. La moyenne des bonnes réponses sur la connaissance était de 42.86%. Il y avait peu de différence entre les sous-groupes de médecins.

**Discussion :** Il existe un défaut de connaissance des médecins généralistes et internes en médecine générale, principalement sur le diagnostic et la prise en charge (spécialiste et traitement spécifique). Le principal biais était l'accès des médecins au titre de thèse à la réception du questionnaire. Le questionnaire était suivi d'une fiche-résumé récapitulant toutes les informations importantes à retenir.

### Mots-clés :

- Angioedème
- Bradykinine
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Médecin Généraliste / Médecine Générale
- Interne
- Connaissance / Savoir

