

Prise en charge en urgence des angioœdèmes à bradykinine

Dr Bernard FLOCCARD

Centre de référence des angioœdèmes à kinines

Département d'anesthésie-réanimation

Hôpital Edouard Herriot - LYON

Déclaration de conflits d'intérêt

Titulaire de brevets/Porteur de parts sociales ou membre d'une structure de gouvernance ou salarié	Non
Consultant ou membre d'un Conseil scientifique	Oui
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	Non
Prise en charge de frais de voyages, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	Non
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	Non
Co-Investigateur d'une étude clinique	Oui

Définitions

- angioœdème = syndrome clinique
- 3 types angioœdèmes
 - bradykiniques (40 %)
 - histaminiques (50 %) *of 50% ?*
 - autres : leucotriènes, physique (10 %) *95% ?*
- œdème Quincke = œdème visage

Andrik Savon...



urticaire

Introduction

- angioœdème = œdème angio-neurotique
- syndrome clinique par excès bradykinine, avec épisodes
 - œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux
 - transitoires et récidivants = crises
- ce n'est pas une réaction allergique
- étiologies différentes, signes cliniques identiques
- maladie rare
 - consensus internationaux récents
 - molécules efficaces
 - concerne urgentistes +++
 - diagnostic et traitement crises aiguës
 - prévention court terme lors actes invasifs

Etiologies

- **Héréditaire (AOH)**

maladie orpheline, prévalence 1/10.000 à 1/50.000

- > 200 mutations chromosome 11, transmission autosomique
- antécédents familiaux (30 % mutations de novo)

- début à tout âge, surtout enfance, adolescence
- retard diagnostic 7 à 12 ans

- **AOH type I** (85 %) déficit quantitatif C1 Inh

- **AOH type II** (15 %) déficit qualitatif C1 Inh

- **AOH type III** œstrogène-sensible

mutation gène F XII * augmentation activité kininogénase * excès bradykinine

(Zuraw, NEJM 2008; Cicardi Inter Emerg Med 2010)

Etiologies

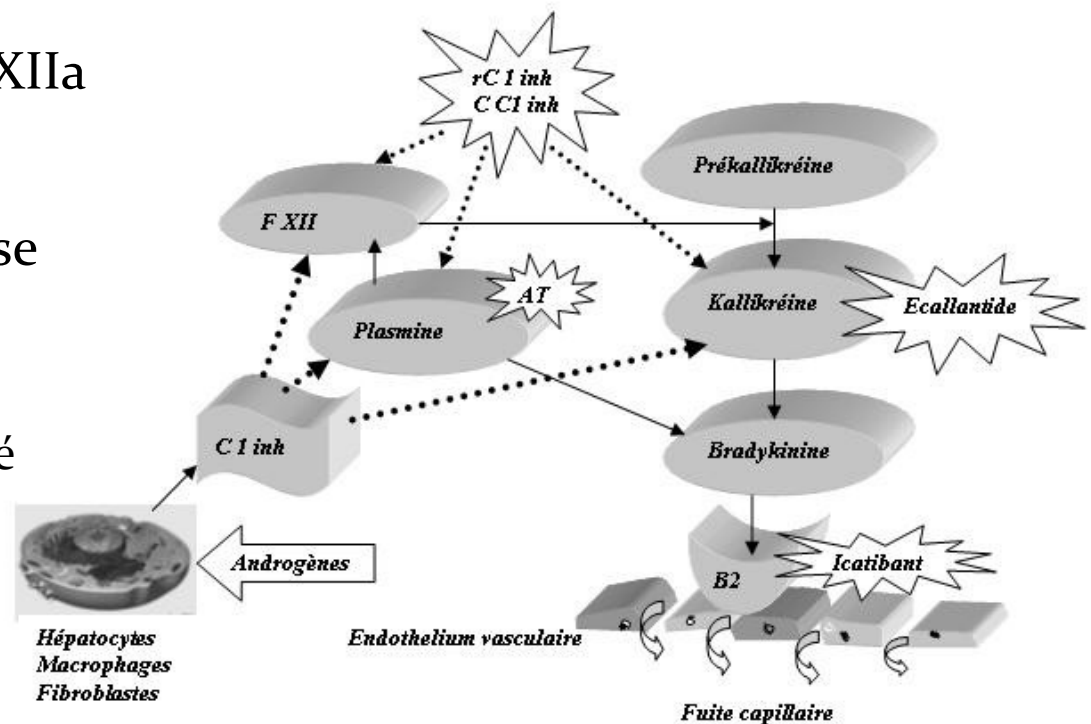
- **Acquis (AOA)**
 - âge adulte
 - par déficit acquis en C1 Inh
 - souvent associés syndromes lymphoprolifératifs, maladies autoimmunes
- **AOA type I** : hyperconsommation C1 par activation voie complément
- **AOA type II** : anticorps anti C1 Inh
- **AOA associé aux IEC et ARA II** : enzyme conversion participe à dégradation bradykinine

et le III ?

(Zuraw, NEJM 2008; Cicardi Inter Emerg Med 2010)

Physiopathologie : anomalie C1 Inh

- C1 Inh : principal régulateur activation voie complément, kallikréine, plasmine, F Xa et XIIa
- si déficit C1 Inh : tout stress vasculaire active en excès phase contact coagulation
 - * excès bradykinine
 - * augmentation perméabilité vasculaire et œdème



(Floccard, Ann Fr Anesth Rea 2011)

Physiopathologie : excès bradykinine

- production excessive bradykinine
- ou anomalie du catabolisme bradykinine
- * excès bradykinine
- * augmentation perméabilité vasculaire et œdème

DiPeptidylPeptidase IV

Enzyme de Conversion de l'Angiotensine-I

CarboxyPeptidase N

AminoPeptidase P

Danazol
↑ +

IEC
↑ -

----- -
----->

Mutation sur gène

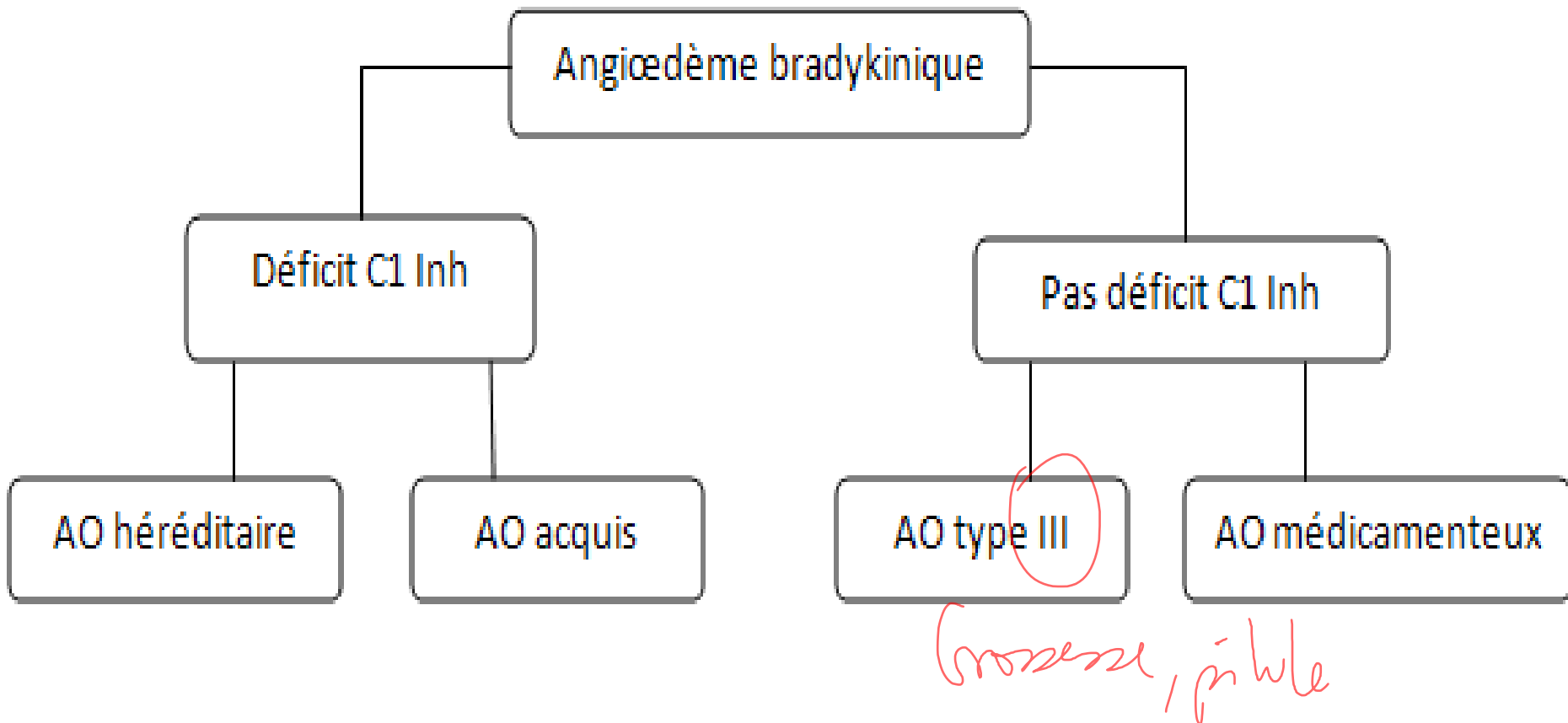
FXII

+

Bradykinine

Métabolites inactifs

Classification physiopathologique



Signes cliniques

- œdèmes, mous, blancs, déformants, non prurigineux, non douloureux, installation 12 à 36 h, durée 3-4 j, pas séquelles, récidivants
- topographie œdèmes
 - peau tronc, face, membres, OGE
 - voies aériennes supérieures
 - tube digestif
- crise sévérité et fréquence variables
- cause déclenchante = 50 %

(Zuraw, *NEJM* 2008; Cicardi *Inter Emerg Med* 2010)



Signes cliniques



Diagnostic para-clinique

- imagerie : aucun examen spécifique
- biologie:
 - affirme diagnostic
 - précise le type (algorithmes internationaux)
 - fraction C4 < 30 % (Se 100 %, Sp 100 %)
 - dosage pondéral et fonctionnel C1 Inh
 - dosage C1q (forme acquise)
- pas disponible en urgence * diagnostic clinique

Quand y penser ?

- **Maladie rare, méconnue...mais** formes associées aux IEC, ARA II, inhibiteurs DDP-IV (Januvia ✘)
 - NY : augmentation hospitalisations depuis 1990 (*Kaplan, J Am Acad Dermatol 2005*)
 - AO et IEC ~ 1-2 % patients (*Miller, Hypertension 2008*)
 - 15 à 30.000 consultations/an urgences (*Moore, Ann Emerg Med 1988*)
- **Diagnostic connu**
 - patient porteur de carte
 - avec son traitement
 - éliminer un autre diagnostic (formes abdominales)
 - évaluer gravité crise
- **Diagnostic non connu**
 - toujours y penser car traitement spécifique, pronostic vital, **évolution imprévisible**
 - éliminer autres causes d'angioedème
 - évaluer gravité crise

(*Floccard, Ann Fr Anesth Reanim 2011*)

Diagnostic d'un angioœdème

S'agit-il d'un angioœdème ?

↪ œdème localisé, transitoire, non inflammatoire

on attend pour le savoir ?

Angioœdème non histaminique ?

↪ pas urticaire associée, non prurigineux,



↪ récurrences malgré corticoïdes et antihistaminiques

Angioœdème à bradykinine ?

↪ localisation digestive, antécédents familiaux, efficacité traitement par acide tranexamique

(Bas, Allergy 2007; Zuraw, N Eng J Med 2008)

Différence entre les angioœdèmes

	bradykinine	histamine
		
urticaire associé	non	fréquent
durée	2-3 jours	quelques heures
atteinte digestive	fréquente	exceptionnelle
contexte	familial, IEC, ARAII, œstrogènes	atopie
corticotosensibilité (>1 mg/Kg équivalent prednisolone)	nulle	bonne

Attention !

bradykinine



rash serpigneux
non prurigineux

histamine



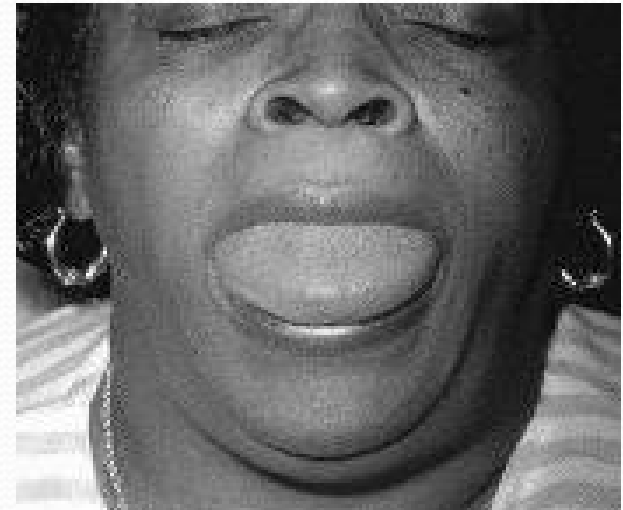
⚠️ au rash possible urticaire

Evaluer gravité de la crise

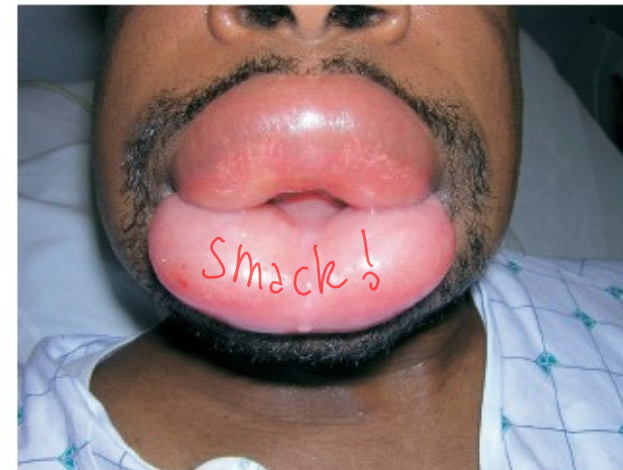
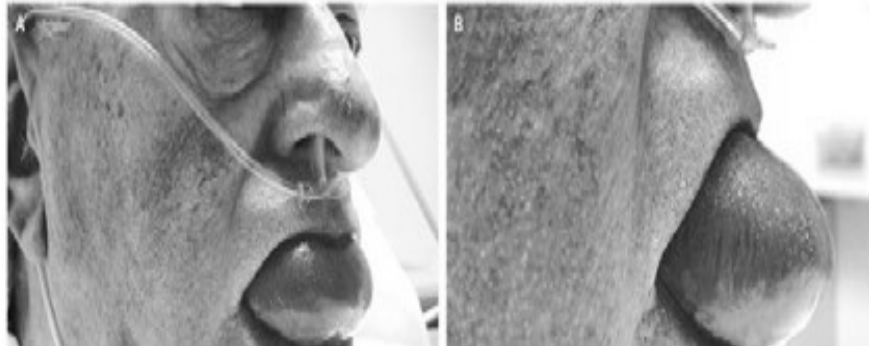
• Crise grave ?

- ✓ toute crise **ORL** (75 % patients)
- ✓ toute crise touchant la **face** (IEC+++)
(30 % risque atteinte laryngée)
- ✓ toute crise abdominale avec EVA > 5

Est-ce un peu différent ?

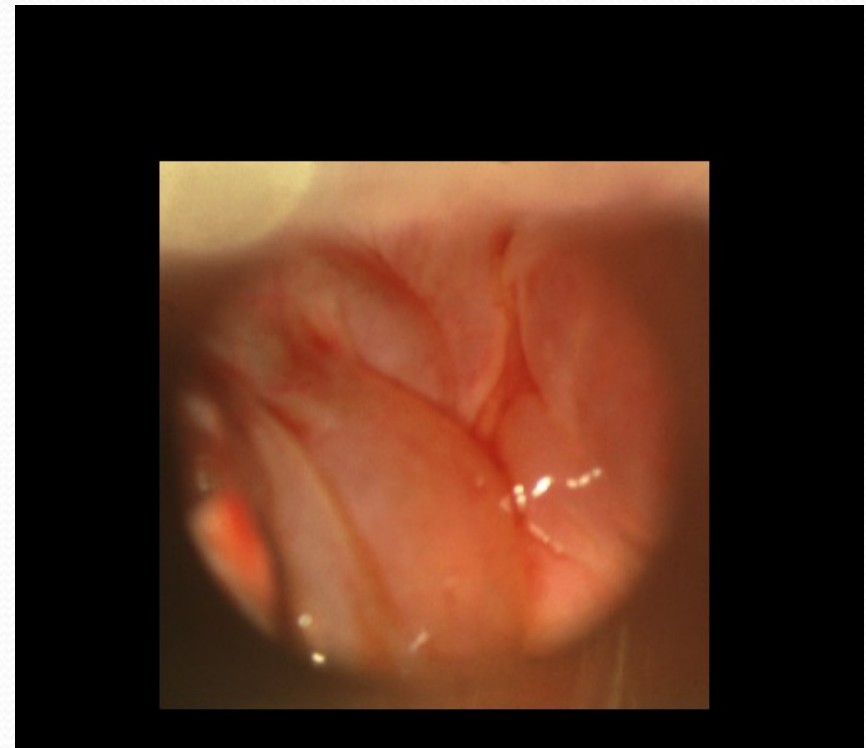


(Bowen, *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010)



Œdème laryngé

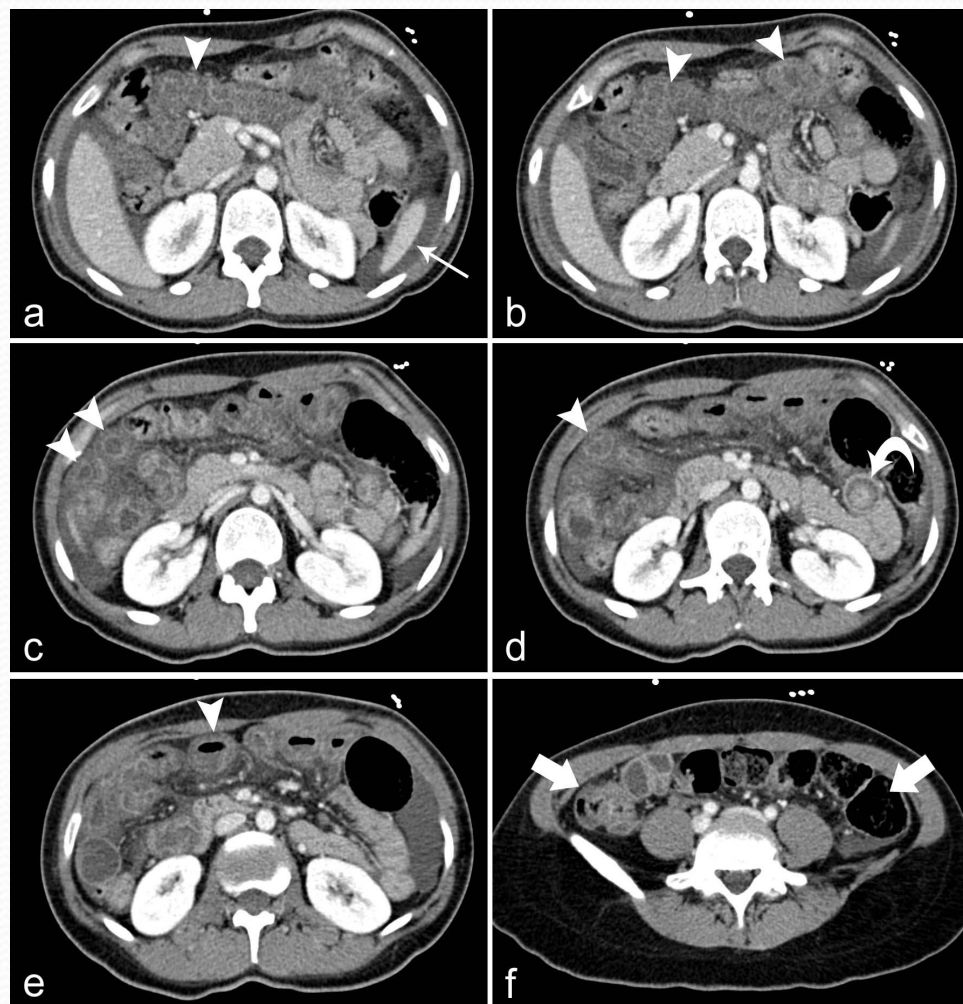
- 2 % ensemble des crises
- Clinique
 - altération de la voix
 - dysphagie, sialorrhée
 - sensation boule dans la gorge
 - gêne respiratoire progressive (moyenne 8 h, parfois 30 min)
 - *** Asphyxie aigue** (mortalité 25-30 %)
- **Evolution imprévisible**
 - *** toujours traiter +++**



(Bork, Arch Int Med 2003; Bork, Mayo Clin Proceedings 2000; Craig, J Clin Immunol 2010)

Crise abdominale grave

- 93 % des patients
- 7 % uniquement forme abdo
- Clinique
 - douleur abdominale
 - vomissements, diarrhées
 - tableau pseudo-chirurgical
 - ascite
 - hypovolémie * choc (4,4 %)
 - perte connaissance (2,2 %)
 - laparotomie blanche (14-37 %)
- Test thérapeutique



Traitement des crises graves

- Inefficacité des corticoïdes, antihistaminiques
- Administration **le plus tôt possible** :
 - **Firazyr**✘ 30 mg sous-cutané
ou
 - **Beriner**✘ 20 U/Kg en IVL
- **Associer** avec **Exacyl**✘ 1 à 2 g /6h IV ou per os durant 48 h

(Bowen, *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010)

Traitement des crises graves

- Traitements non spécifiques
 - antalgiques : toutes classes
 - remplissage : tous solutés
- PFC contre-indiqués
- Aérosol adrénaline
- Intubation, trachéotomie par un senior
- Test thérapeutique
- Seconde injection ? Savoir attendre +++++

et si on a que Ca^{2+} ?

Firazyr ✕

- **Icatibant** : antagoniste récepteurs B₂ bradykinine, origine synthétique
 - seringue (30 mg/3mL) sous-cutané (1680 €)
 - efficacité 20-30 min, demi-vie 1-2h
 - conservation à température ambiante
 - effets secondaires : douleur et rougeurs au point injection
 - CI : enfants (non étudié), femmes enceintes
 - auto-administration possible

(Cicardi, N Eng J Med 2010)

c'est pas possible !!

Berineret ✕

- **Concentré C1 inhibiteur** : dérivé plasma humain
 - flacon 500 U (560 €), IV lente ou perfusion rapide (5')
 - posologie : 20 U/Kg
 - ne pas agiter, ne pas diluer
 - efficacité en 30 min, demi-vie jusqu'à 40 h (*Kreuz, Transfusion 2009*)
 - conservation à température ambiante, à l'abri de la lumière
 - utilisable chez les enfants
 - femmes enceintes : en cas de nécessité absolue
 - auto-administration possible (*Longhurst, Allergy Asthma Clin Immunol 2010*)
 - aucune transmission virale prouvée (*De Serres, Transfus Apher Sci 2003*)

(*Craig, J Allergy Clin Immunol 2009; Krassilnikova, Expert Rev Clin Immunol 2010*)

Traitement des crises modérées

- **Exacyl[®]** : acide tranexamique
 - ampoule injectable, solution buvable, comprimé 500 mg
 - posologie 1 à 2 g /6 h (maximum 8 g/24 h)
 - nausées, vomissements, lipothymie
 - demi-vie : 3 h
 - contrôle la formation de plasmine, en limitant la formation excessive de bradykinine
 - prescription hors AMM
- Traitements symptomatiques

(Bowen, Allergy Asthma Clin Immunol 2010; Cicardi, Intern Emerg Med 2010)

Prophylaxie à court terme

- But : prévenir la survenue de crises lors situations à risque programmées
- Même si absence de crises antérieures, toujours faire une prophylaxie, crises imprévisibles +++
- Surveillance après le geste +++ (*Bork, J Am Dent Assoc 2003*)
- **2 situations différentes :**
 - pas de délai avant une situation à risque
 - délai de quelques jours avant une situation à risque

Quelle conduite à tenir ?

(*Bowen, Allergy Asthma Clin Immunol 2010*)

Prophylaxie à court terme

- pas de délai avant la situation à risque = chirurgie en urgence, accouchement
 - **Beriner** ✖ 20 U/Kg en IVL
 - 1 h avant le geste
 - prescription hors AMM

(Bowen, Allergy Asthma Clin Immunol 2010)

Prophylaxie à court terme

- Délai quelques jours avant le geste = chirurgie programmée, endoscopie, soins dentaires...

Protection jamais absolue

→ disposer au bloc du traitement spécifique des crises en quantité suffisante +++

Danatrol✘ (Danazol) : ↑ synthèse hépatique C₁ Inh (AMM)

- comprimé 200 mg
- 10 mg/kg/j = 3 cp/j 5 jours avant et 5 jours après

Exacyl✘

- 2 cp/6h 2 jours avant et 2 jours après
- efficacité moindre

Médicaments contre-indiqués

- **Pour tous les types angioœdèmes : éviction définitive**
 - IEC
 - antagonistes récepteurs angiotensine II
 - pilules œstro-progestatives

(Bowen, Allergy Asthma Clin Immunol 2010)

Les molécules en pratique

Firazyr✘ et Berinert✘

- AMM et agrément aux collectivités (inscrits sur liste de rétrocession)
- Prescription hospitalière exclusive
- Délivrance réservée aux pharmacies des établissements de santé
- Inscrits sur la liste des molécules hors T2A

Les molécules en pratique

- **Disponibilité molécules ?**
 - Par patients avec carte (idem anapen ✕) +++
 - Tous les hôpitaux ?
 - prix
 - délais de conservation : 24 mois Firazyr[®], 30 mois Berinert[®]
 - Certains hôpitaux de référence ?
 - les connaître
 - rôle des centres de référence
 - adresse sur : www.angioedemexpert.com
 - réanimateur HEH 04-72-11-63-56 ou 04-72-11-63-28 (24H/24)

Le CREAK en 2011



Conclusion

- Maladie que tout urgentiste, MAR peut rencontrer
- Urgence = diagnostic clinique
- Prise en charge modifiée par l'apparition de nouvelles molécules
- Centres de référence = aide
- Hôpitaux doivent faire des choix stratégiques
 - stock d'urgence
 - transfert des patients