

# Angioédèmes et médecine d'urgence

## Angioedema and Emergency Medicine

N. Javaud · F. Adnet · O. Fain

Reçu le 14 décembre 2021 ; accepté le 18 janvier 2022  
© SFMU et Lavoisier SAS 2022

**Résumé** Les angioédèmes (AE) sont un motif de recours fréquent aux urgences. Leur morbidité n'est pas négligeable compte tenu de l'atteinte fréquente des voies aériennes supérieures. On distingue les AE histaminiques et bradykiniques. Aux urgences, la démarche diagnostique et la conduite à tenir doit être systématique et standardisée afin de ne pas méconnaître un potentiel AE bradykinique. Les AE histaminiques, accompagnés dans la plupart des cas d'une urticaire superficielle, sont de loin les plus fréquents et sont associés parfois à une anaphylaxie, ce qui nécessite alors un traitement par adrénaline immédiat. Ils peuvent être allergiques (médiés par les IgE) et sont alors associés à une anaphylaxie ou non allergiques, et se traduisent cliniquement par une urticaire aiguë ou chronique associée à l'AE. Les AE bradykiniques, d'incidence plus rare, sont également pourvoyeurs de recours aux urgences et particulièrement les AE secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine compte tenu de leur importante prescription et de leurs atteintes cliniques de la face, de la langue et du larynx, elles-mêmes pourvoyeuses de recours aux urgences. Les traitements spécifiques d'urgence comprennent principalement l'icatibant et le concentré de C1-inhibiteur. Ils doivent être administrés le plus tôt possible devant l'inefficacité des traitements antiallergiques. Un avis auprès d'un expert du centre de référence pour les AE à kinines peut améliorer

les prises en charge en aidant à la démarche diagnostique et en organisant la mise à disposition des traitements spécifiques d'urgence.

**Mots clés** Angioédème · Bradykinine · Histamine · Urticaire · Anaphylaxie

**Abstract** Angioedema (AE) can lead to frequent use of the emergency department (ED). The morbidity and mortality of AE is important given the frequent upper airway involvement. Histaminergic and bradykinin AE are different. In ED, the diagnostic approach and therapeutic action must be systematic and standardized in order not to forget a bradykinin angioedema. Histaminergic AEs, associated with superficial urticaria, are the most common and are sometimes associated with anaphylaxis, requiring immediate epinephrine treatment. They can be allergic (mediated by IgE) and are then associated with anaphylaxis or not allergic, and clinically result in acute or chronic urticaria associated with angioedema. Bradykinin AE, with rare incidence, can also require ED use, particularly angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) AE, given their large administration and their clinical involvement of the face, tongue, and larynx, which provide ED visits. Emergency specific treatments mainly include icatibant and C1-inhibitor concentrate. They should be administered as soon as possible because antiallergic treatments are ineffective. Expert's advice from the reference center for bradykinin angioedema can improve treatment by better diagnostic and by organizing the provision of emergency specific treatments.

**Keywords** Angioedema · Bradykinin · Histamine · Urticaria · Anaphylaxis

## Introduction

Un angioédème (AE) est un œdème non inflammatoire aigu des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux. L'atteinte des voies aériennes supérieures peut engager le pronostic vital.

N. Javaud (✉)

Université de Paris, centre de référence associé pour les angioédèmes à kinines (CRÉAk), urgences, hôpital Louis-Mourier, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 178, rue des Renouillers, F-92700 Colombes, France  
e-mail : nicolas.javaud@aphp.fr

F. Adnet

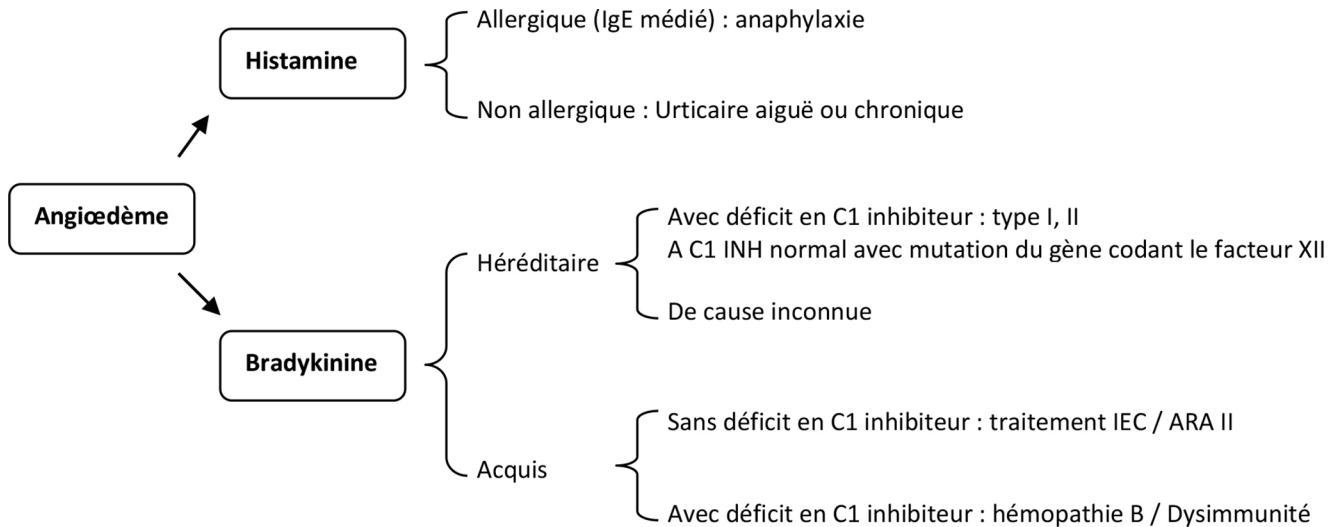
Université Sorbonne Paris-Nord, Samu-SMUR 93, urgences, hôpital Avicenne (AP-HP), 125, rue de Stalingrad, F-93000 Bobigny, France

O. Fain

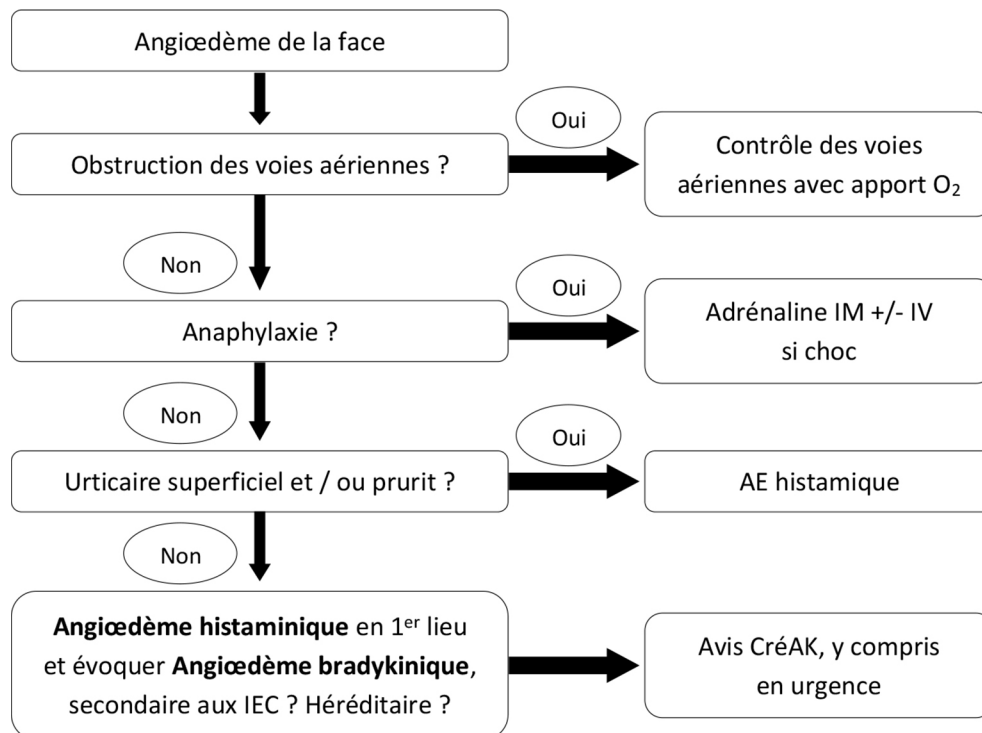
Sorbonne Université, médecine interne, DHU2B, centre de référence associé sur les angioédèmes à kinines (CRÉAk), hôpital Saint-Antoine (AP-HP), 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, F-75012 Paris, France

Un angioœdème est caractérisé par le médiateur responsable de l'hyperperméabilité vasculaire à l'origine de l'œdème : l'histamine ou la bradykinine [1] (Fig. 1). La distinction diagnostique entre ces deux types d'AE est primordiale puisque leur traitement dépend du type d'AE, histaminique ou bradykinique. Toutefois, la distinction est parfois difficile, ce d'autant qu'aucun examen biologique en urgence

ne permet d'affirmer le diagnostic. Aux urgences, et devant tout AE, la démarche diagnostique et la conduite à tenir doivent être systématiques et standardisées afin de ne pas méconnaître un potentiel AE bradykinique (Fig. 2) [2]. La présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures, par œdème laryngé et/ou macroglossie, impose un traitement immédiat, symptomatique de l'obstruction et spécifique du



**Fig. 1** Classification des angioœdèmes selon le mécanisme physiopathologique IgE : immunoglobuline E ; C1-INH : C1 inhibiteur ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II



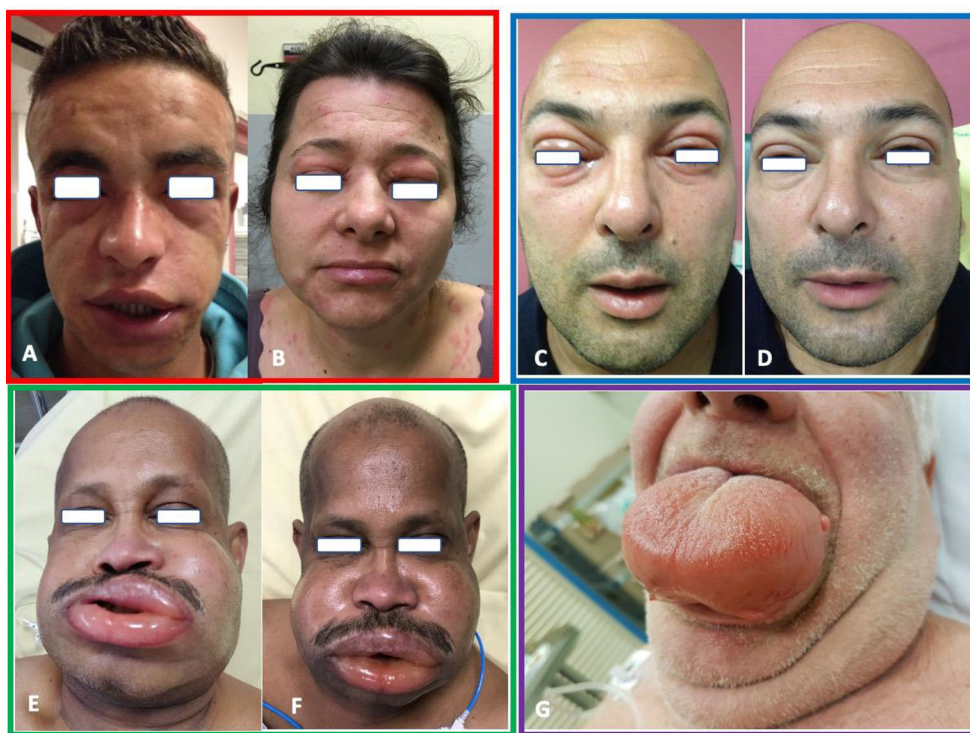
**Fig. 2** Conduite à tenir devant un angioœdème IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; O<sub>2</sub> : oxygène ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; CréAK : Centre de référence pour les AE à kinines Modifié d'après Javaud et al. [2] avec autorisation

médiateur responsable de l'œdème. L'installation du patient en salle d'accueil des urgences vitales est ainsi nécessaire, avec un apport d'oxygène dont l'intensité dépend du degré d'atteinte des voies aériennes et de son retentissement sur l'oxygénation du patient. Les algorithmes d'optimisation de gestion d'un contrôle difficile des voies aériennes doivent être connus dans l'objectif absolu de maintien de l'oxygénation du patient en toutes circonstances. Un avis, y compris en urgence, peut être pris soit auprès d'un centre de référence pour les angioœdèmes à kinines (CRéAk) de sa région, si les liens existent entre urgentistes et médecins experts, soit auprès du Centre de référence national pour les angioœdèmes à kinines (<https://www.chu-grenoble.fr/content/centre-national-de-referance-des-angioedemes-creak>). C'est la raison pour laquelle cette mise au point est faite puisqu'elle vient compléter et actualiser une précédente mise au point strictement limitée aux AE bradykiniques [2].

### Angioœdème histaminique

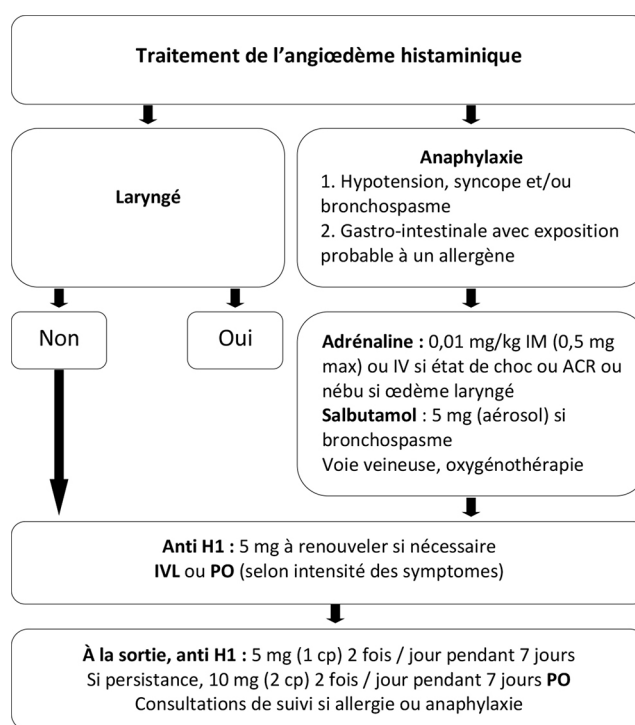
L'AE histaminique ou mastocytaire est le plus fréquent [3,4]. Quinze à 20 % de la population fait au moins un épisode

d'urticaire au cours de sa vie. Il correspond à la forme profonde de l'urticaire dans le derme ou l'hypoderme. Il se caractérise le plus souvent par une rapidité d'installation et une résolution plus rapide que celle des AE bradykiniques. L'AE histaminique est caractérisé par une tension douloureuse et s'accompagne le plus souvent d'urticaire superficielle (Fig. 3A,B). Il se caractérise également par une évolution rapidement favorable après un traitement antihistaminiques H1, et ce malgré l'absence d'urticaire (Fig. 3C,D). Il peut être allergique (médié par des immunoglobulines E, IgE) ou non allergique. L'AE histaminique allergique est lié à des IgE dirigées contre un antigène alimentaire, médicamenteux, de venin d'hyménoptère ou de certaines substances (latex par exemple). La traduction clinique de cette réaction d'hypersensibilité de type I (médiée par les IgE) peut être alors une anaphylaxie. L'AE histaminique non allergique ne met pas en jeu l'immunité spécifique, les IgE. Il peut être aigu ou chronique (durée d'éruption de l'urticaire supérieure à six semaines d'évolution). Certains médicaments sont des facteurs favorisants de libération directe d'histamine sur des terrains prédisposés : anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine, morphine ou d'autres. Dans ce dernier cas, la traduction clinique est le plus souvent une urticaire superficielle associée ou non



**Fig. 3** Images d'angioœdème (reproduit avec l'autorisation des patients) A : angioœdème histaminique de la face avec œdème des paupières inférieures et des lèvres associé à une urticaire superficielle. B : angioœdème histaminique de la face avec œdème des paupières supérieures associé à une urticaire superficielle. C, D : évolution favorable d'un angioœdème histaminique après traitement antihistaminique chez un patient présentant un angioœdème sans lésion d'urticaire superficielle associée. E, F : évolution défavorable d'un angioœdème secondaire aux IEC chez un patient présentant une atteinte de la face avec extension de l'œdème en l'absence de traitement spécifique. G : angioœdème secondaire aux IEC avec œdème majeur de la langue

à un angioedème, forme profonde de l'urticaire, sans symptôme d'anaphylaxie [5]. Une étude italienne rétrospective sur un an dans un service d'urgence retrouvait 459 patients, d'âge moyen de 35 ans, avec une urticaire aiguë superficielle associée à un angioedème chez 139 (30 %) patients et à une anaphylaxie chez 29 (6 %) patients [6]. Dans cette étude, les principaux facteurs déclenchants retrouvés étaient un médicament (23 %), une piqûre d'hyménoptère (11 %), un aliment (8 %), une urticaire de contact (4 %) et une infection (3 %). La cause la plus fréquente était l'absence de cause retrouvée (51 %) [6]. Une étude observationnelle sur dix ans de la Mayo Clinic chez 631 patients présentant une anaphylaxie retrouvait une atteinte cutanéomuqueuse, essentiellement une urticaire aiguë, chez 608 (96 %) patients, dont un angioedème chez 142 (23 %) patients [7]. Dans cette étude, les facteurs déclenchants de l'anaphylaxie étaient principalement les aliments chez les enfants de zéro à neuf ans, les piqûres d'hyménoptères chez les personnes de 20 à 39 ans et les médicaments chez les patients de plus de 40 ans [7]. Aucun bilan sanguin n'est nécessaire chez les patients présentant une urticaire superficielle associée à l'angioedème sans anaphylaxie. En cas d'anaphylaxie (atteinte cardiovasculaire et/ou respiratoire, et/ou digestive) associée à l'AE, le dosage en urgence d'histamine et de tryptase doit être effectué, et le patient doit être orienté à distance vers un allergologue pour un bilan à la recherche d'un facteur déclenchant [3,8]. Le traitement en urgence (Fig. 4) des AE « isolés » histaminiques ou mastocytaires repose sur l'administration, la plus précoce possible, d'antihistaminiques [3]. Ils peuvent être administrés par voie orale en l'absence d'atteinte laryngée. La posologie habituelle est de 5 mg à renouveler à 30 minutes en cas de persistance de la symptomatologie. En cas d'anaphylaxie associée à un AE, le traitement repose sur l'administration précoce d'adrénaline (Fig. 4). Il est conseillé d'avoir un protocole préétabli de prise en charge des anaphylaxies. L'adrénaline s'administre par voie intramusculaire (IM) à la posologie de 0,01 mg/kg sans dépasser 0,5 mg par injection chez l'adulte. Son administration peut être renouvelée à cinq à dix minutes en cas d'aggravation ou de réponse insuffisante. La voie intraveineuse (IV) n'est pas recommandée en première intention et est à considérer en titration à la posologie de 50 µg par injection (1 mg dilué dans 20 ml de sérum physiologique) en cas d'état de choc. La nébulisation par aérosol peut être utilisée en cas d'AE laryngé à la posologie de 2 à 5 mg ramenés à 5 cc de sérum physiologique [8–10]. La durée minimale de surveillance après survenue d'un AE dans le cadre d'une anaphylaxie est de six heures. Le traitement à la sortie des urgences, en prévention des récurrences, comprend la suppression du facteur en cause si celui-ci est retrouvé. Il comprend également l'administration d'antihistaminique de deuxième génération par voie orale à la posologie de 1 à 2 comprimés de 5 mg/j. Les antihistaminiques de première génération ne sont plus recommandés [3]. À la sortie des urgences et devant un AE



**Fig. 4** Traitement de l'angioedème histaminique IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse ; ACR : arrêt cardiorespiratoire ; anti H1 : antihistaminique ; PO : per os

« nu » sans urticaire superficielle évocateur d'AE histaminique (ayant régressé après traitement antihistaminique d'épreuve), un traitement par acide tranexamique ne doit pas être associé au traitement antihistaminique. La récurrence d'AE malgré un traitement antihistaminique bien conduit à la sortie permet alors d'orienter le diagnostic vers un AE bradykinique lors de la consultation de suivi en centre de référence. La corticothérapie est discutée en urgence, que ce soit en cas d'anaphylaxie associée et d'urticaire aiguë, et à la sortie du service en prévention des récurrences. Une étude rétrospective observationnelle sur cinq ans dans deux services d'urgence rapportait 2 701 réactions allergiques, dont 473 patients présentant une anaphylaxie. Parmi ces patients, 757 (28 %) présentaient un AE histaminique. Un total de 1 288 (48 %) patients étaient traités par corticoïdes à la phase aiguë sans bénéfice sur la mortalité, les réactions biphasiques et les reconsultations à sept jours [11]. De plus, une revue *Cochrane* n'a pas trouvé de preuve évidente en faveur de l'utilisation d'un traitement corticoïdes au cours d'un épisode d'anaphylaxie [12]. Au cours de l'urticaire aiguë, parfois associée à des AE, l'efficacité des corticoïdes n'a pas été établie dans des études à haut de preuve. D'un côté, deux essais thérapeutiques anciens, méthodologiquement faibles (le premier sur 20 patients par groupe et le second non randomisé, avec un suivi à très court terme pour les deux essais), retrouvaient un bénéfice en termes de réduction de durée et de l'intensité du

prurit [13,14]. D'un autre côté, un essai thérapeutique randomisé contrôlé en double insu chez 100 patients montrait que la lévocétirizine associée à la prednisone n'étaient pas supérieures à la lévocétirizine seule dans le traitement de l'urticaire aiguë [15]. Cette étude, au design inhabituel et au critère de jugement principal non validé, avait également un suivi à court terme et ne permettait pas d'évaluer le passage à l'urticaire chronique des patients traités par corticoïdes. Enfin, une étude observationnelle chez 17 patients montrait qu'une corticothérapie orale pouvait favoriser le passage à l'urticaire chronique des patients traités par corticoïdes dans l'urticaire aiguë, y compris en cure courte [16].

## Angioœdème bradykinique

Les AE bradykiniques sont plus rares. Ils sont héréditaires : type I, II et à C1-inhibiteur (C1-INH) normal, avec mutation FXII ou acquis : secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) ou par déficit acquis en C1-INH [1]. Une étude transversale montrait que les AE secondaires aux IEC étaient plus fréquents que les AE héréditaires, eux-mêmes plus fréquents que les AE par déficit acquis en C1-INH, avec une prévalence estimée de 1,5 pour 10 000 habitants pour les AE secondaires aux IEC, de 1,5 pour 100 000 pour les AE héréditaires et de 1,5 par 1 000 000 pour les AE par déficit acquis en C1-INH [17]. Ils résultent de la surproduction de bradykinine (avec déficit en C1-INH qu'ils soient héréditaires ou par déficit acquis en C1-INH) ou de l'inhibition de sa dégradation dans les formes secondaires aux IEC essentiellement [1]. L'AE héréditaire est une maladie rare qui touche environ 1 500 patients en France. La forme avec déficit en C1-INH (type I : déficit pondéral et fonctionnel et type II : déficit fonctionnel sans déficit pondéral) est une maladie autosomique dominante avec toutefois 25 % de mutations de novo chez des individus sans antécédent familial [1,18]. Elle résulte d'une mutation du gène *SERPING 1* qui code pour le C1-INH. La forme à C1-INH normal est associée à une mutation du gène qui code le facteur XII (FXII) dans 25 % des cas et est le plus souvent associée à un déficit de l'activité fonctionnelle du C1-INH sous traitement estrogénique ou lors des grossesses [1]. La gravité des crises d'AE est très variable au cours de la vie d'un individu et au sein d'une même famille. Les facteurs déclenchants les plus fréquemment retrouvés sont un traumatisme, une infection, un stress. Souvent, aucun facteur n'est retrouvé [18]. Une étude prospective observationnelle multicentrique avait montré que les recours aux urgences des patients atteints d'AE héréditaire étaient associés à la rupture des traitements spécifiques d'urgence et à la méconnaissance de leur autoadministration alors même que l'autoadministration à domicile de l'icatibant permettait d'éviter les hospita-

lisations [19]. Les AE laryngés surviennent rarement par rapport aux atteintes douloureuses abdominales (ratio de 1:54) même si un patient sur deux fera au moins une fois dans sa vie un œdème laryngé responsable d'une morbidité non négligeable, et ce surtout avant l'ère des traitements spécifiques d'urgence et l'amélioration récente des traitements prophylactiques des crises [20,21]. Les crises douloureuses abdominales sont liées à un syndrome subocclusif et durent 48 à 72 heures avec parfois une ascite, voire un choc hypovolémique par troisième secteur [22,23]. L'atteinte de la face et de la langue évolue vers un AE laryngé dans 30 % des cas si ce dernier n'est pas traité. Les AE de la face et les AE laryngés sont associés à une hospitalisation après un recours aux urgences [19]. Le traitement en urgence des crises d'AE héréditaire comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [1]. Les traitements d'urgence comprennent les concentrés de C1-INH (Bérinert<sup>®</sup> et Ruconest<sup>®</sup>) et l'icatibant (Firazyr<sup>®</sup>), tandis que le traitement prophylactique des récurrences, dépendant de l'activité de la maladie et du nombre de crises, s'escalade à partir d'un traitement androgénique à la plus faible dose, en passant par des perfusions prophylactiques de C1-INH (Cinryze<sup>®</sup>) jusqu'au lanadelumab, anticorps monoclonal dont l'efficacité a été récemment publiée [1,24]. Le concentré de C1-INH (Bérinert<sup>®</sup>) est un produit dérivé du sang. Il est efficace dans le traitement et la prévention des crises aiguës par déficit en C1-INH types I, II et à C1-INH normal. Il s'administre par voie veineuse à la posologie de 20 UI/kg en 5–10 minutes. Son délai d'action moyen est de 30 minutes et sa demi-vie est de 36 heures. Il est utilisable chez l'enfant et la femme enceinte. Des réactions anaphylactiques ont été décrites exceptionnellement et semblaient être liées à des injections trop rapides [1,25,26]. Un autre concentré de C1-INH, concentré de C1-INH nanofiltré (Cinryze<sup>®</sup>) est disponible, mais est uniquement indiqué en traitement de fond pour diminuer le nombre de crises des patients [26,27]. L'icatibant (Firazyr<sup>®</sup>) est efficace dans le traitement des crises aiguës d'AE héréditaire par déficit en C1-INH, sauf chez la femme enceinte. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 3 ml = 30 mg chez l'adulte et de 0,4 mg/kg chez l'enfant à partir de deux ans. Son délai d'action moyen est également de 30 minutes et sa demi-vie de deux heures. Une douleur et un érythème au point d'injection peuvent survenir en cas d'administration trop rapide [28]. L'autoadministration d'icatibant réduit le délai de prise en charge et la durée des crises. Ainsi, l'icatibant est un bon support d'éducation thérapeutique [29]. La durée de la surveillance après l'administration des traitements spécifiques d'urgence dépend de la localisation des AE (plus longue pour une atteinte des voies aériennes supérieures que pour une atteinte abdominale) et doit être au minimum de 90 à 120 minutes après leur administration, ce

qui permet d'évaluer l'efficacité des traitements administrés sur la crise en cours. Les antifibrinolytiques (acide tranexamique) ne sont pas recommandés en pratique courante ni pour une crise aiguë ni en prophylaxie à long terme. Ils ne doivent être utilisés que par des médecins experts chez des patients atteints d'AE héréditaire dans le cadre d'une prophylaxie à long terme après évaluation du bénéfice individuel [1].

L'AE secondaire aux IEC est la principale cause d'AE bradykinique secondaire à un médicament. Son incidence, rare, varie entre 0,2 et 0,7 % après l'instauration du traitement [30,31]. Compte tenu de la prévalence élevée de patients hypertendus (six millions, dont 29 % sous IEC), de patients diabétiques (trois millions, dont 62 % traités par IEC) et des nouveaux cas d'infarctus annuels en France, le nombre de cas potentiels d'AE secondaires aux IEC est important. Ils restent peu connus et difficiles à diagnostiquer [32–34]. Dans une étude rétrospective aux États-Unis, le nombre de cas d'AE secondaire aux IEC représentait quatre consultations pour 10 000 recours [35]. Ils surviennent spontanément sous IEC, à plus ou moins long terme de l'introduction du traitement (dans 50 % des cas dans les trois premiers mois après son introduction mais peuvent survenir après un an). Des facteurs déclenchants peuvent être à l'origine du premier épisode d'AE. Le risque d'AE secondaire aux IEC est majoré chez les personnes de couleur de peau noire [31]. Il est également augmenté par la prise d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (gliptines) [36], d'inhibiteurs de m-TOR [37], de thrombolytique pour ischémie cérébrale [38]. A contrario, des AE héréditaires qui touchent principalement l'abdomen, les atteintes des AE secondaires aux IEC sont la face (Fig. 3E,F), la langue (Fig. 3G) et le larynx [39,40] Ainsi, la morbidité n'est pas négligeable. Il n'est pas associé à une baisse du C1-INH et son diagnostic est clinique. Toutefois, un bilan en centre de référence est indispensable afin de réaliser les dosages du complément (CH50, C3, C4, C1q) et du C1-INH (pondéral et fonctionnel). L'objectif est de dépister d'éventuels cas rares d'AE héréditaire ou d'AE par déficit acquis en C1-INH déclenchés par l'introduction d'un traitement IEC. L'efficacité thérapeutique de l'icatibant dans le traitement des AE secondaires est controversée. Dans un essai thérapeutique de phase II, prospectif, randomisé en double insu chez 30 patients, qui comparait l'icatibant à un traitement antihistaminique et corticoïde, l'icatibant montrait une réduction significative du délai de résolution de l'œdème et du délai de début de résolution des symptômes en comparaison des patients traités par antihistaminiques et corticoïdes [39]. Un essai thérapeutique de phase III comparant l'icatibant au placebo n'a pas confirmé ces résultats et n'a pas montré de bénéfice à l'administration de l'icatibant des patients présentant un AE secondaire aux IEC [41]. Toutefois, dans ce dernier essai, plus de 90 % des patients ont reçu un traitement

antihistaminique et corticoïde avant l'administration du traitement expérimental (icatibant), et le délai de début de résolution des symptômes était de deux heures dans le groupe placebo. Ainsi, cette évolution rapidement favorable des patients du groupe placebo (qui ont donc reçu des antihistaminiques et/ou des corticoïdes dans une très grande majorité des cas), contrairement à toutes les descriptions historiques d'AE bradykinique, conduit à penser que les patients inclus avaient un AE histaminique et non pas bradykinique, expliquant l'absence de différence [42]. La surveillance d'un patient présentant une atteinte des voies aériennes supérieures s'effectue en salle d'accueil des urgences vitales à la phase initiale puis idéalement en unité de soins continus, et ce d'autant que l'œdème est toujours en phase croissante à l'arrivée aux urgences. La durée de surveillance des patients ayant présenté un AE secondaire aux IEC dépend de la localisation des AE, de leur évolution à l'arrivée aux urgences (en phase d'augmentation de l'œdème, de régression ou de stabilité) et de leur traitement ou non par thérapeutique spécifique. Elle durera au minimum 90 à 120 minutes pour s'assurer de la régression de l'œdème et/ou de l'absence d'atteinte des voies aériennes supérieures même secondairement après l'arrivée du patient. À la sortie des urgences, un patient ayant présenté un AE secondaire aux IEC doit arrêter son traitement par IEC, idéalement en lien avec un médecin expert en CRÉAk d'une part et avec le médecin prescripteur de l'IEC d'autre part afin de switcher ce traitement en cas de nécessité (remplacer l'IEC par un inhibiteur calcique ou un bêtabloquant par exemple dans le cadre d'une hypertension artérielle). L'acide tranexamique ne doit pas faire partie de son ordonnance de sortie. La récurrence d'AE, qui survient rarement dans les six mois après l'arrêt de l'IEC, oriente alors plus vers un AE histaminique « nu », c'est-à-dire sans urticaire superficielle associée, que vers une récurrence d'AE secondaire aux IEC malgré l'arrêt du traitement responsable. L'AE secondaire aux antagonistes des récepteurs de l'ARA2 a une incidence plus faible que celle des AE secondaires aux IEC. Cinq à 10 % des patients qui ont fait un AE sous IEC feront un AE sous ARA2. Ces AE peuvent également survenir à l'introduction d'un traitement ARA2 non précédé d'un traitement IEC [43].

L'AE acquis par déficit acquis en C1-INH est exceptionnel. Il survient habituellement chez des patients âgés de plus de 40 ans, sans antécédent familial d'AE, et est souvent associé à une hémopathie lymphoïde B de bas grade ou à une gammopathie monoclonale, le plus souvent de signification indéterminée [44].

Aux urgences, et devant tout AE, la démarche diagnostique et la conduite à tenir doivent être systématiques et standardisées afin de ne pas méconnaître un potentiel AE bradykinique (Fig. 2). La présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures, par œdème laryngé et/ou œdème de la langue, impose un traitement immédiat et le contrôle de

celles-ci afin d'éviter l'asphyxie. La présence d'une anaphylaxie impose un traitement par adrénaline dont la voie d'administration dépend de la présence ou de l'absence de choc associé. Une urticaire superficielle signe le diagnostic d'AE histaminique à traiter par antihistaminique. L'absence d'urticaire et de prurit permet d'évoquer le diagnostic d'AE bradykinique, d'autant plus qu'un traitement d'épreuve antihistaminique à posologie adaptée a eu une évolution défavorable. Un avis, y compris en urgence, peut être pris auprès d'un centre CRéAk [45].

L'accès précoce aux traitements spécifiques des AE bradykiniques, véritable challenge pour la médecine d'urgence, doit être organisé. En effet, leur disponibilité peut sauver une vie. Les Samu ont un rôle à jouer dans cette stratégie de mise à disposition pour les patients du territoire [46]. De plus, un « call center spécialisé » (un Samu formé) permettait d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'AE héréditaire en diminuant significativement leur nombre d'hospitalisations et en améliorant ainsi leur qualité de vie [45].

## Conclusion

En conclusion, les AE histaminiques et bradykiniques entraînent de nombreux recours aux urgences. La fréquence des AE histaminiques est plus importante que celle des AE bradykiniques. Les AE histaminiques sont associés parfois à une anaphylaxie et nécessitent alors un traitement immédiat par adrénaline concomitamment aux antihistaminiques. L'AE bradykinique responsable du plus grand nombre de recours aux urgences est l'AE secondaire aux IEC. Toutefois, son diagnostic est un préalable à son traitement spécifique. Tous les patients doivent avoir un accès aux traitements spécifiques d'urgence et les liens entre urgentistes et médecins experts des centres de référence pour les CRéAk doivent se développer, y compris en urgence, afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

**Liens d'intérêts :** N. Javaud déclare ne pas avoir de lien d'intérêts. F. Adnet déclare être investigateur pour Novartis. O. Fain déclare être conseiller scientifique auprès des laboratoires Takeda et Biocryst.

## Références

- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al (2018) The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update. *Allergy* 73:1575–96
- Javaud N, Adnet F, Fain O (2016) Angioedème bradykiniques et médecine d'urgence : vers une optimisation de prise en charge. *Reanimation* 25:400–7
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al (2018) The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy* 73:1393–414
- Soria A, Francès C (2014) Urticaria: diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 35:586–94
- Grattan CEH, Humphreys F; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee (2007) Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 157:1116–23
- Losappio L, Heffler E, Bussolino C, et al (2014) Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med* 25:147–50
- Lee S, Hess EP, Lohse C, et al (2017) Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 139:182–8
- Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V, et al (2013) World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 162:193–204
- Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, et al (2011) World allergy organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 127:587–93
- Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, et al (2016) Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP<sup>2</sup>A). *Ann Fr Med Urgence* 6:342–64
- Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, et al (2015) Emergency department corticosteroid use for allergy or anaphylaxis is not associated with decreased relapses. *Ann Emerg Med* 66:381–9
- Choo KJL, Simons E, Sheikh A (2010) Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 65:1205–11
- Pollack CV Jr, Romano TJ (1995) Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 26:547–51
- Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM (1996) Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 76:295–7
- Barniol C, Dehours E, Mallet J, et al (2017) Levocetirizine and prednisone are not superior to levocetirizine alone for the treatment of acute urticaria: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med* 71:125–31
- Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N et al (2008) Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients. *Ann Dermatol Venereol* 135:21–5
- Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M (2018) Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 13:73
- Longhurst H, Cicardi M (2012) Hereditary angio-oedema. *Lancet* 379:474–81
- Javaud N, Gompel A, Bouillet L, et al (2015) Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114:499–503
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 163:1229–35
- Bork K, Hardt J, Witzke G (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130:692–7
- Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J (2006) Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 101:619–27

23. Guichon C, Floccard B, Coppere B, et al (2011) One hypovolaemic shock... two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med* 37:1227–8
24. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al (2017) Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med* 376:717–28
25. Martinez-Sauger I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, et al (2010) Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 203:131
26. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, et al (2015) Hereditary angioedema treatments: recommendations from the French National Center for Angioedema. *Presse Med* 44:526–32
27. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al (2010) Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 363:513–22
28. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al (2010) Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 363:532–41
29. Otani IM, Lumry WR, Hurwitz S, et al (2017) Subcutaneous icatibant for the treatment of hereditary angioedema attacks: comparison of home self-administration with administration at a medical facility. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:442–7
30. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A (2004) Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 164:910–3
31. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 51:1624–30
32. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al (2014) Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension Guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 28:1–9
33. Marant C, Romon I, Fosse S, et al (2008) French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 34:38–45
34. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90:583–612
35. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, et al (2009) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:502–7
36. Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al (2009) Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 54:516–23
37. Duerr M, Glander P, Diekmann F, et al (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:703–8
38. Vigneron C, Lécluse A, Ronzière T, et al (2019) Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med* 286:702–10
39. Baş M, Greve J, Stelter K, et al (2015) A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 372:418–25
40. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA (2012) Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 109:774–5
41. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, et al (2017) Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:1402–9
42. Javaud N, Fain O, Adnet F (2017) Icatibant for ACE-inhibitor angioedema, an opportunity to treat the patients? *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:1803
43. Javaud N, Fain O (2019) Awareness is still warranted for ARBs. *J Intern Med*. 285:550–2
44. Gobert D, Bouillet L, Armengol G, et al (2020) Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency: CREAK recommendations for diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 41:838–42
45. Javaud N, Fain O, Durand-Zaleski I, et al (2018) Specialist advice support for management of severe hereditary angioedema attacks: a multicenter cluster-randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 72:94–103
46. Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, et al (2013) The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 20:291–4