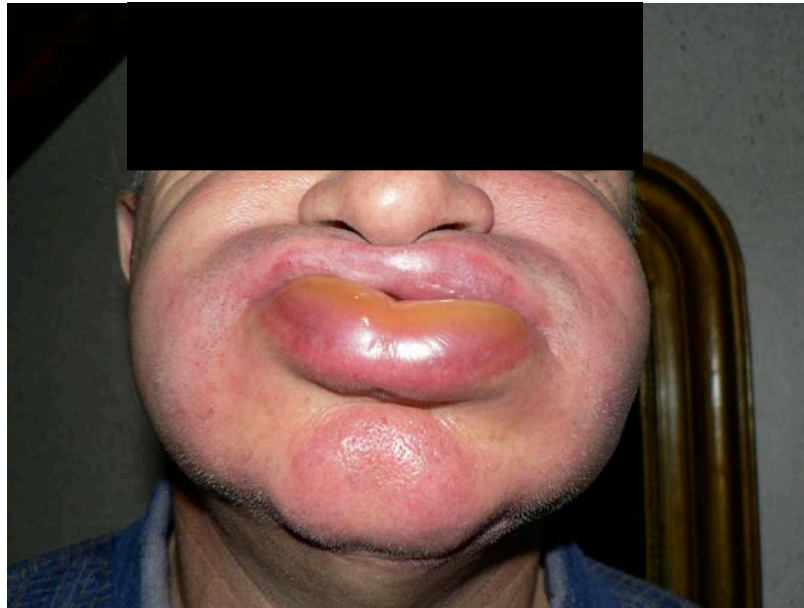


Angioedème



Pr Ludovic Martin
Service de Dermatologie
CHU d'Angers

De quoi parle-t-on ?

- Définition de l'AO
 - Oedème hypodermique ou sous-muqueux, segmentaire, blanc (non inflammatoire), transitoire (quelques heures à quelques jours, avec restitution *ad integrum*)
 - Parfois plurifocal
 - Manifestation d'hypersensibilité immédiate (AO aigu, non traité ici) OU manifestation d'affections systémiques chroniques (**AO habituellement récidivant**)
- Les AO (acquis + héréditaires) sont fréquents ++
- Il existe de nombreux diagnostics différentiels
 - Où l'infiltration tissulaire n'est pas oedémateuse, est inflammatoire, est chronique etc.

Problématiques cliniques

- Savoir affirmer le diagnostic positif d'AO
- Savoir apprécier la sévérité clinique (risque de décès)
- Savoir différencier AO médié par la bradykinine (AOBK) et AO histaminique, plus fréquent, pour optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique
- Savoir qu'il existe d'autres mécanismes étio-pathogéniques (AO des connectivites, certains AO iatrogènes, certains AO d'affections syndromiques...) et que dans certains cas, non rares, l'AO reste « inclassé »
- Savoir traiter un AO récidivant en poussée aiguë et en traitement prophylactique

angio-œdèmes

classification

AO acquis +++

- hypersensibilité immédiate (IgE) +++
médicament, aliment, latex, insecte;
± effort
- réaction anaphylactoïde +++
médicament, produit de contraste
- « idiopathiques » (auto-immuns)
- physiques: vibratoire, à la pression
etc.
- pharmacologiques
 - AINS
 - IEC ++; sartans; aliskiren; gliptines...
- avec déficit en C1 inhibiteur
 - C1INH-AAE « types I et II »
- rares AO syndromiques (sd de Gleich,
connectivites...)

AO héréditaires

- avec mutation de *SERPING1* (C1INH-HAE)
 - type I
 - type II
- sans mutation de *SERPING1*
 - mutation de *F12* (F12-HAE, ex « type III »)
 - autres

→ bradykinine vs histamine

Problématique:

Différencier AOBK et AO histaminique

Cicardi *et al.* Allergy 2014

Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group

M. Cicardi¹, W. Aberer², A. Banerji³, M. Bas⁴, J. A. Bernstein⁵, K. Bork⁶, T. Caballero⁷, H. Farkas⁸, A. Grumach⁹, A. P. Kaplan¹⁰, M. A. Riedl¹¹, M. Triggiani¹², A. Zanichelli¹ & B. Zuraw¹¹ on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)*

¹Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, University of Milan, Luigi Sacco Hospital Milan, Milan, Italy; ²Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; ³Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ⁴Department of Otorhinolaryngology, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; ⁵Division of Immunology/Allergy Section, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA; ⁶Department of Dermatology, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany; ⁷Department of Allergy, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz), Biomedical Research Network on Rare Diseases-U754 (CIBERER), Madrid, Spain; ⁸3rd Department of Internal Medicine, National Angioedema Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ⁹Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine ABC, Sao Paulo, Brazil; ¹⁰Medical University of South Carolina, Charleston, SC; ¹¹Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Department of Medicine, University of California – San Diego, La Jolla, CA, USA; ¹²Department of Medicine, University of Salerno, Salerno, Italy

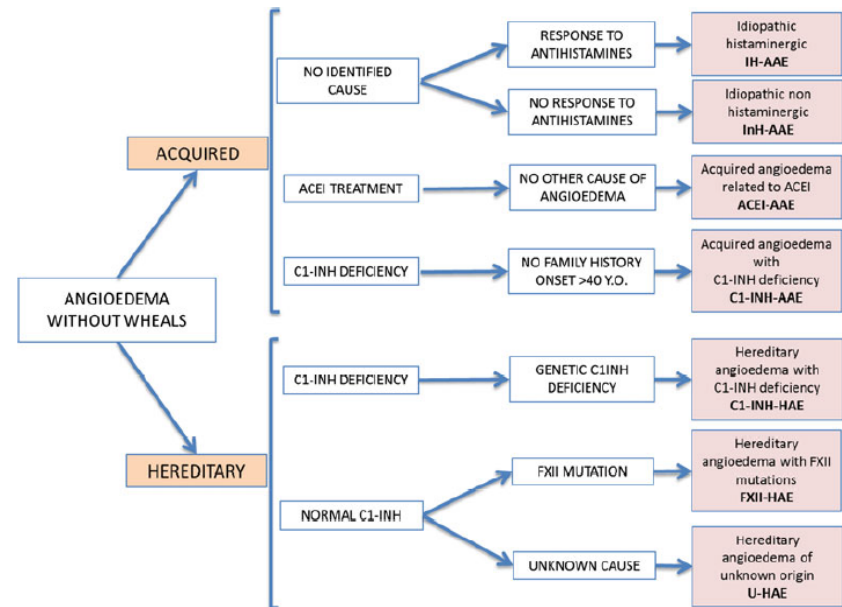


Figure 1 Classification of angioedema without wheals.

AO bradykiniques

une présentation clinique commune... pas toujours facile à différencier de celle des AO histaminiques

Orientent + vers un AOBK

- AO du visage (moitié inférieure), très déformant
- AO acral (parfois avec arthralgies), de la paroi abdominale, des OGE
- AO de la langue et de la sphère ORL
 - Dysphonie, dysphagie, **dyspnée asphyxique**

Orientent +++ vers un AOBK

- AO digestif
 - Douleurs abdominales pseudo-chirurgicales
 - Ascite, choc hypovolémique
- Autres manifestations liées à un AO viscéral
 - Céphalées
 - Ictère, rétention aiguë d'urines
 - ...

Plan

- AOBK héréditaires, acquis et iatrogènes
- AO et urticaire chronique spontanée
- Pratique diagnostique et prise en charge thérapeutique

AOBK

- **Prévalence des C1INH-HAE**
 - 1/30000 – 1/50000, soit environ **2000 patients en France**

- **Prévalence des AOBK iatrogènes**
 - **IEC, sartans, gliptines et traitements hormonaux: principaux responsables**
 - Plus de 10 millions d'hypertendus en France; Plus d'un million d'insuffisants cardiaques; Plus de 3 millions de diabétiques, Des recommandations professionnelles orientant vers l'association précoce IEC + gliptine...
 - 1% d'AO sous IEC
 - Près de 2 femmes sur 3 sous contraceptif oestrogénique à un moment de leur vie
 - **Combien de patients ???**
 - **Mais attention, un AO survenant chez un patient traité par un ou plusieurs de ces traitements n'est pas obligatoirement un AOBK...**

AOBK héréditaires classiques: C1INH-HAE

- Ex « oedèmes angioneurotiques », terme à oublier
- Un point commun: le déficit **fonctionnel** profond de la serpine C1 inhibiteur (C1inh <30% de la norme)
- AOBK autosomiques dominants (1/30-50000)
 - Type 1: mutation du gène *SERPING1*
 - Déficit pondéral et fonctionnel de C1inh
 - Type 2: mutation ponctuelle du gène *SERPING1* au site réactif de la serpine
 - Pas de déficit pondéral, mais déficit fonctionnel de C1inh
- AOBK par déficit acquis en C1 inhibiteur (plus rares)
 - Type 1: dans le contexte d' une prolifération tumorale (lymphoïde ++)
 - Type 2: dans le contexte d' une affection auto-immune
 - Synthèse d' auto-anticorps anti-C1inh

AOBK héréditaires classiques: C1INH-HAE

- Poussées sporadiques (fréquence très variable d'un sujet à l'autre et/ou au cours de la vie)
- Faciales, ORL, abdominales, acrales...
- Spontanées OU après traumatisme ou infection locale ou régionale OU dans un contexte de stress, d'une chirurgie...
- Parfois révélées par une exposition à un inducteur iatrogène (contraceptif, IEC)
- Parfois modérées chez l'enfant (difficulté du diagnostic si l'enfant est le premier cas familial)



C1INH-HAE Type I



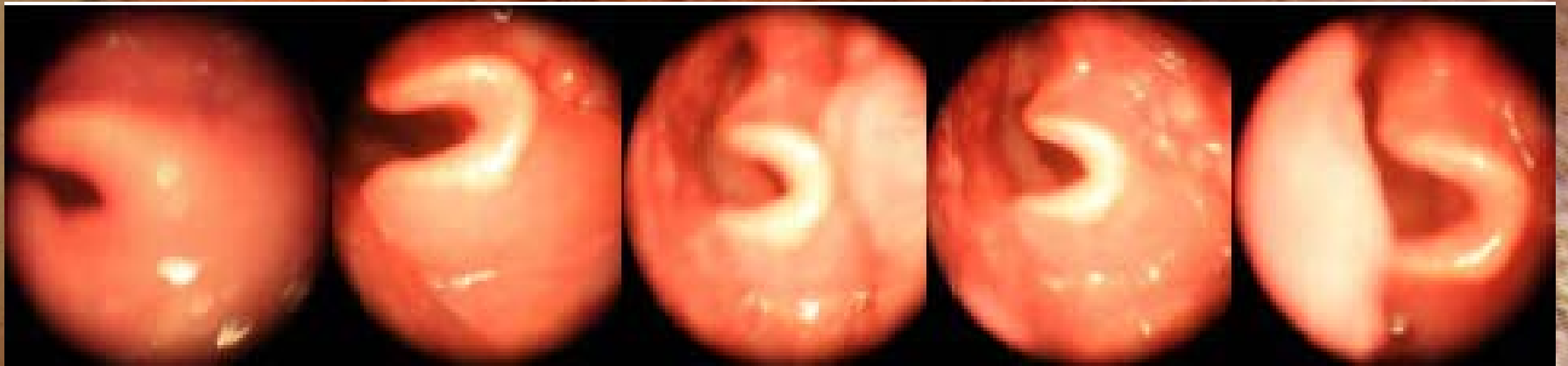
C1INH-HAE Type I

Traumatismes et infections: facteurs précipitants (ici panaris)

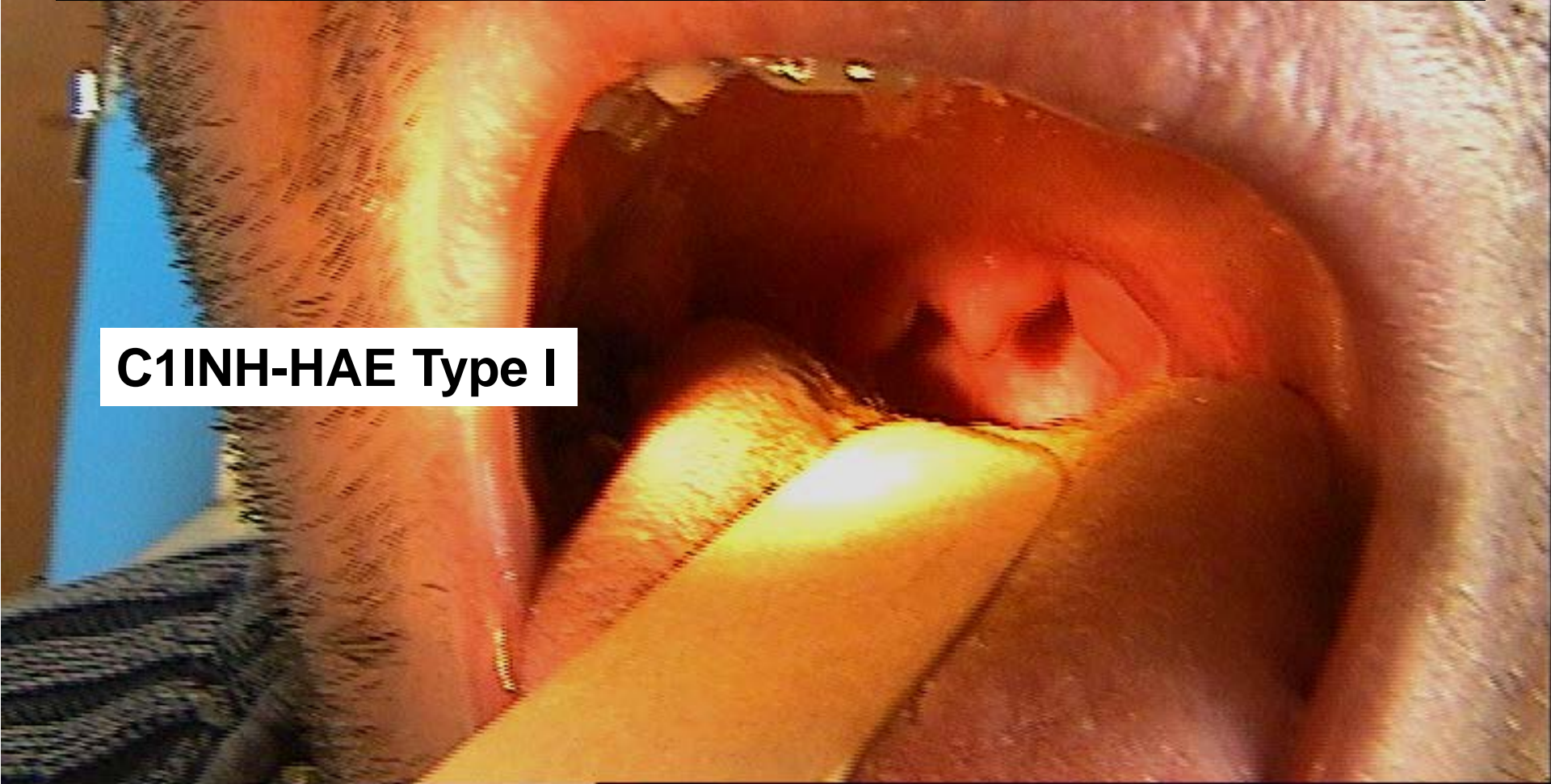
C1INH-HAE Type I



Angio-œdème très déformant

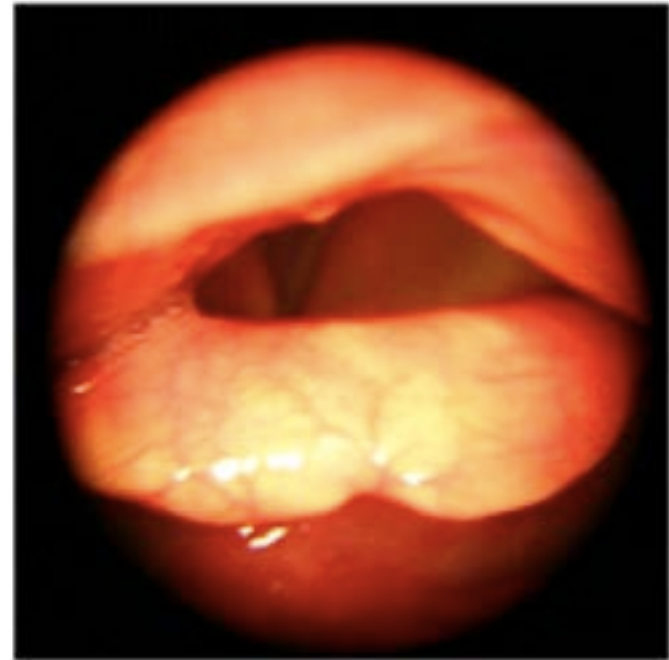
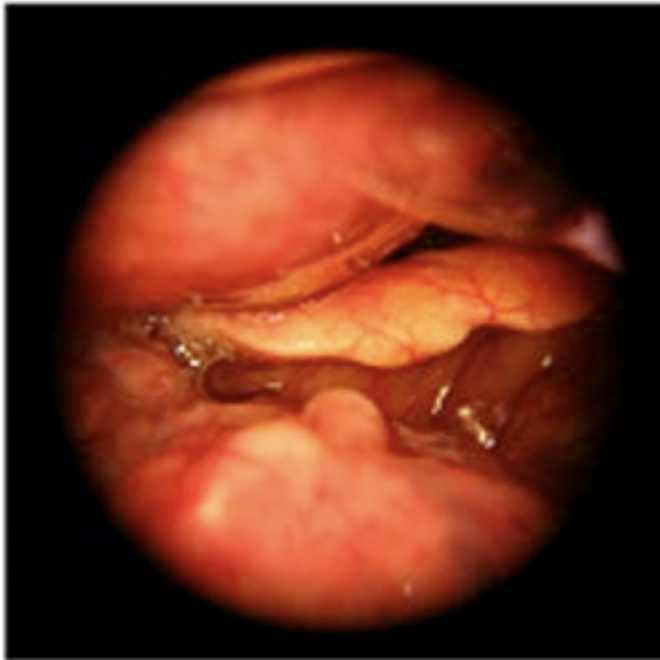


C1INH-HAE Type I



AO bradykinique: gravité clinique

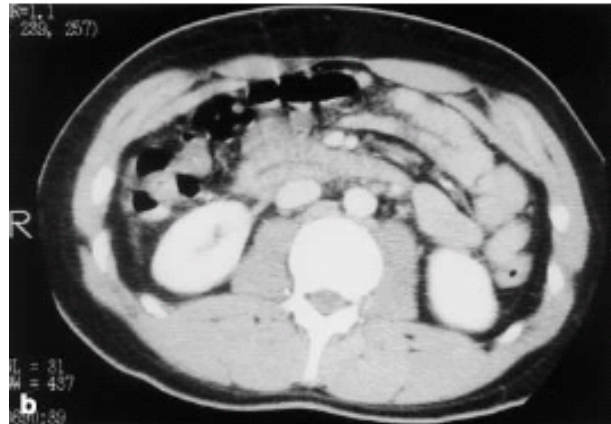
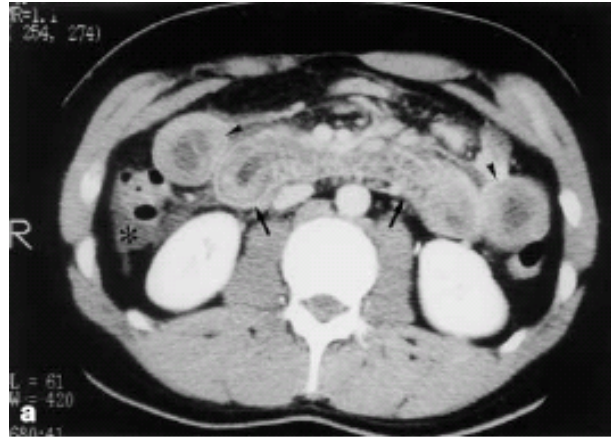
- Œdème laryngé: 25% de mortalité en l'absence de diagnostic et de traitement spécifique (cf infra)



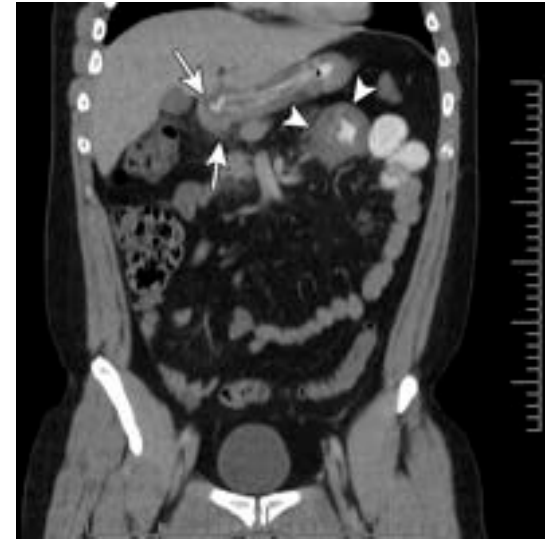


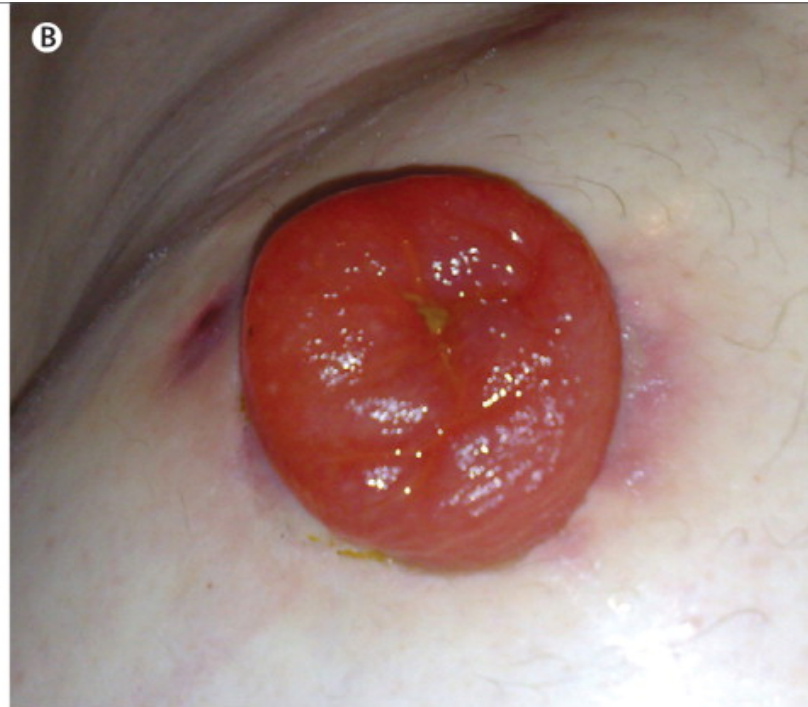
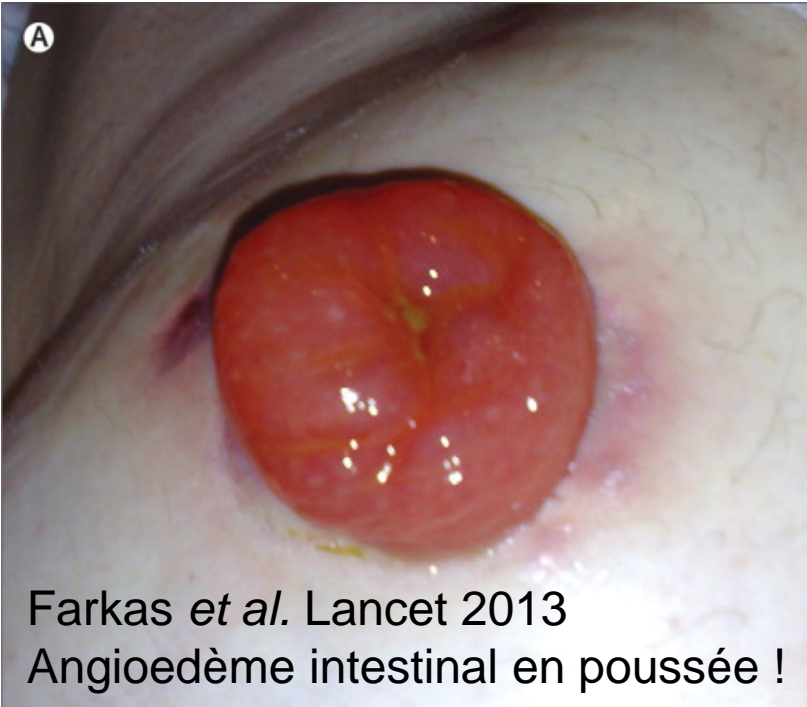
C1INH-HAE Type I: poussée d' AO de la paroi abdominale (avec ou sans AO digestif)

Poussée d'AO
digestif (type I)



Après traitement





Autres AOBK héréditaires

- Le déficit en C1inh n'est pas le seul responsable des AOBK héréditaires

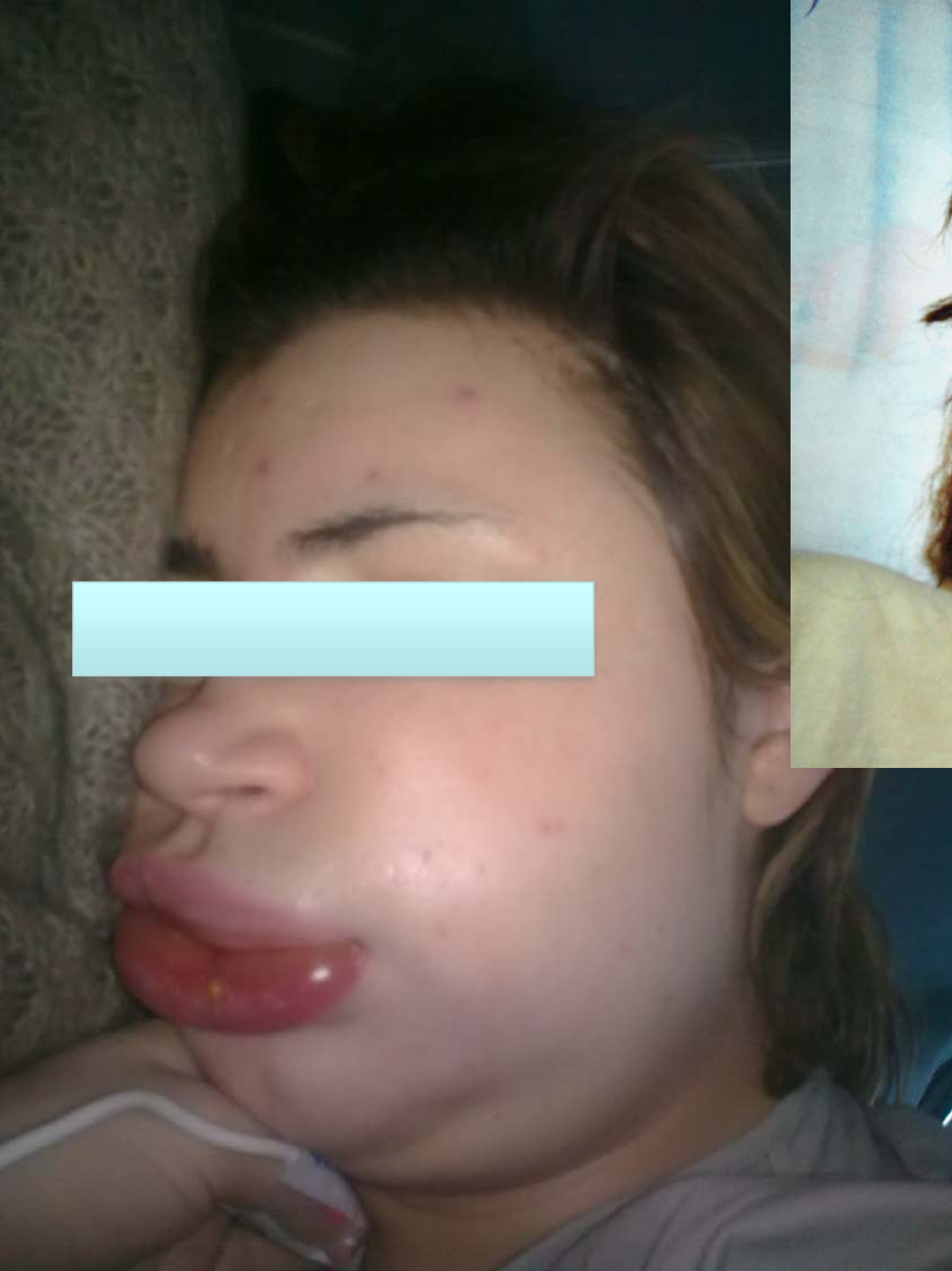
REPORT

Increased Activity of Coagulation Factor XII (Hageman Factor) Causes Hereditary Angioedema Type III

Sven Cichon, Ludovic Martin, Hans Christian Hennies, Felicitas Müller, Karen Van Driessche, Anna Karpushova, Wim Stevens, Roberto Colombo, Thomas Renné, Christian Drouet, Konrad Bork, and Markus M. Nöthen

Cichon *et al.*
Am J Human Genet 2006

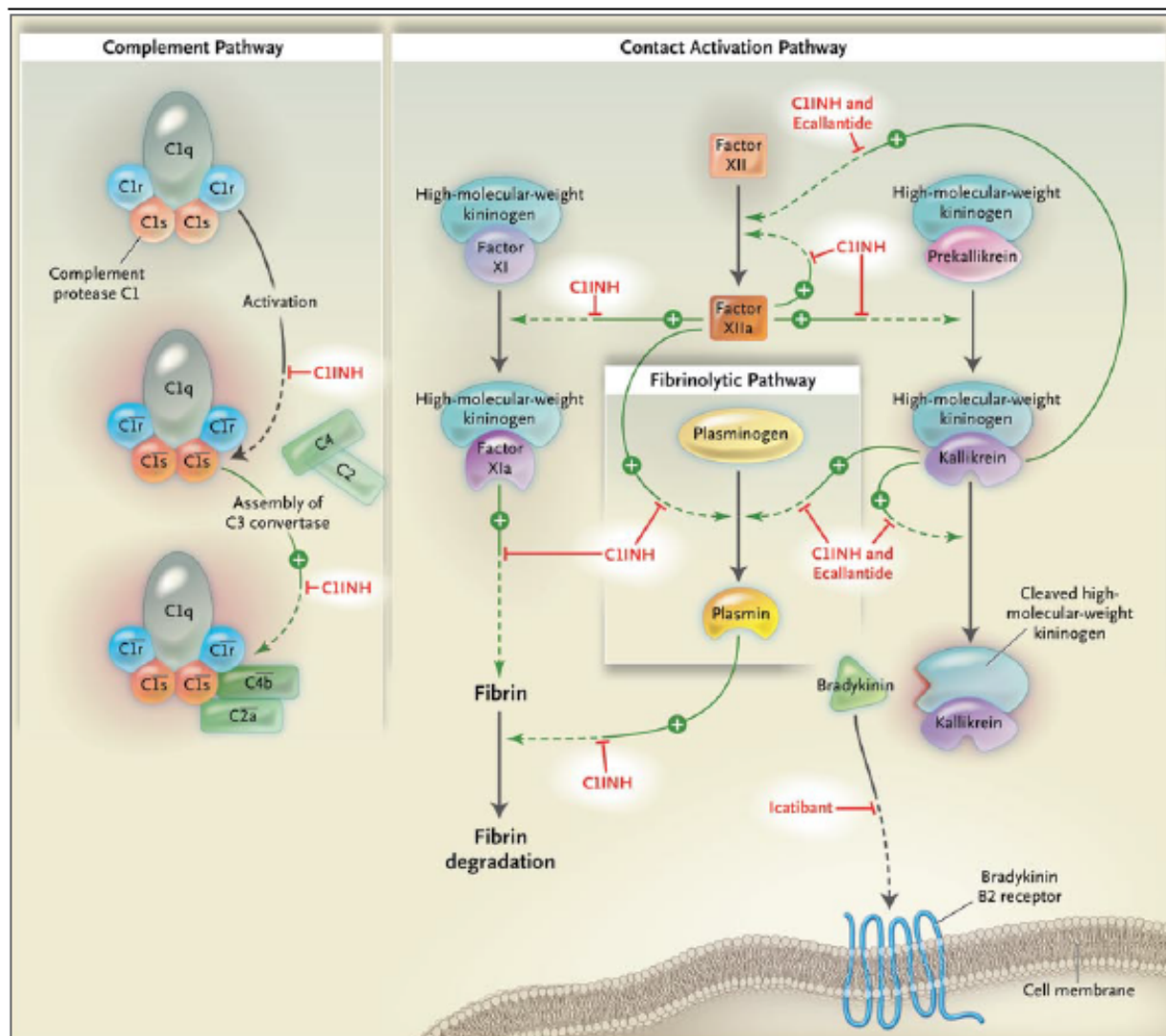
Hereditary angioedema (HAE) is characterized clinically by recurrent acute skin swelling, abdominal pain, and potentially life-threatening laryngeal edema. Three forms of HAE have been described. The classic forms, HAE types I and II, occur as a consequence of mutations in the C1-inhibitor gene. In contrast to HAE types I and II, HAE type III has been observed exclusively in women, where it appears to be correlated with conditions of high estrogen levels—for example, pregnancy or the use of oral contraceptives. A recent report proposed two missense mutations (c.1032C→A and c.1032C→G) in *F12*, the gene encoding human coagulation factor XII (FXII, or Hageman factor) as a possible cause of HAE type III. Here, we report the occurrence of the c.1032C→A (p.Thr328Lys) mutation in an HAE type III-affected family of French origin. Investigation of the *F12* gene in a large German family did not reveal a coding mutation. Haplotype analysis with use of microsatellite markers is compatible with locus heterogeneity in HAE type III. To shed more light on the pathogenic relevance of the HAE type III-associated p.Thr328Lys mutation, we compared FXII activity and plasma levels in patients carrying the mutation with that of healthy control individuals. Our data strongly suggest that p.Thr328Lys is a gain-of-function mutation that markedly increases FXII amidolytic activity but that does not alter FXII plasma levels. We conclude that enhanced FXII enzymatic plasma activity in female mutation carriers leads to enhanced kinin production, which results in angioedema. Transcription of *F12* is positively regulated by estrogens, which may explain why only women are affected with HAE type III. The results of our study represent an important step toward an understanding of the molecular processes involved in HAE type III and provide diagnostic and possibly new therapeutic opportunities.



F12-HAE

Autres AOBK héréditaires

- D'autres AO sont associés à des mutations dans des gènes codant pour des acteurs de la phase contact à l'origine de la production de la BK
 - Ex: gène *PLG*, codant le plasminogène (Bork *et al.* Allergy 2017)
- Mais aussi à des mutations de gènes dont le produit est impliqué dans la dégradation de la BK (« kininases »)
 - Ex: gène *CPN*, codant la carboxypeptidase N (Mathews *et al.* J Clin Immunol 1986)
- La fréquence de ces types d'AO héréditaires est inconnue



Zuraw. NEJM 2008

Figure 2. Pathways Inhibited by C1 Inhibitor (C1INH) and New Drugs.

In the classic complement pathway, the complement protease C1 is activated and then assembles the C3 convertase. (Activation is indicated by horizontal bars over the complement names.) In the contact activation pathway, trace amounts of factor XIIa activate additional factor XII, as well as prekallikrein. Activated factor XIIa activates factor XI to factor XIa, leading to enhanced fibrin formation. Activated factor XIIa and kallikrein activate each other, and then plasma kallikrein cleaves high-molecular-weight kininogen to release bradykinin. In the fibrinolytic pathway, plasminogen is activated to plasmin, which cleaves fibrin. Proteolytic activities are indicated with green arrows and point toward the steps they catalyze. Steps inhibited by C1INH, through conventional or new types of therapy, or by two other new drugs being investigated for the treatment of hereditary angioedema are shown with red T bars.



Didier G. Ebo, M.D.
Chris H. Bridts, B.Sc.

University of Antwerp
Antwerp, Belgium

Ebo *et al.* NEJM 2012

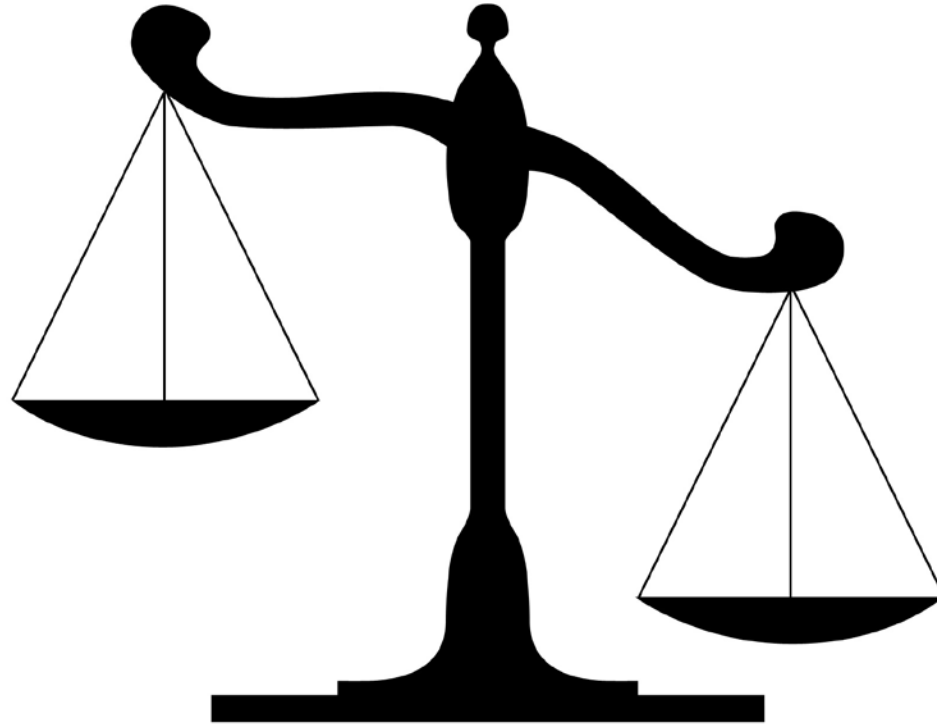
La présentation clinique
des AO héréditaires
non liés à C1inh est
superposable à celle
des C1INH-HAE

A 54-YEAR-OLD WOMAN PRESENTED TO OUR CLINIC WITH PROGRESSIVE SWELLING OF HER FACE. (PANEL A shows the patient's face without swelling and Panels B through D show two different episodes of swelling, with Panels B and C showing her face 2 hours and 6 hours, respectively, after the beginning of one episode, and Panel D showing her face 4 to 6 hours after the beginning of another episode.) The patient did not have shortness of breath or difficulty breathing during either episode. The patient had a history of almost 10 years of periodic swelling of the tongue, larynx, trunk, and extremities, starting between the ages of 30 and 35 years. These episodes occurred without prodrome or any discernible cause and generally lasted from several hours to 3 days, irrespective of intake of antihistamines or glucocorticoids. She was not taking an angiotensin-converting–enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin II–receptor antagonist. Complement levels were normal, and functional C1 inhibitor activity was 122%. A tentative diagnosis of type III hereditary angioedema was made. Unlike types I and II hereditary angioedema, type III is not caused by a deficiency of C1 inhibitor but is thought to result from the periodic accumulation of bradykinin through alternative mechanisms. Maintenance therapy with tranexamic acid was initiated, and the patient was instructed to avoid intake of ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers. At 3 years of follow-up, her attacks appear to be both less frequent and less pronounced.



**Type inclassé
U-HAE**

Le nouveau paradigme:
Les AOBK résultent d'un déséquilibre entre
production et catabolisme de la BK



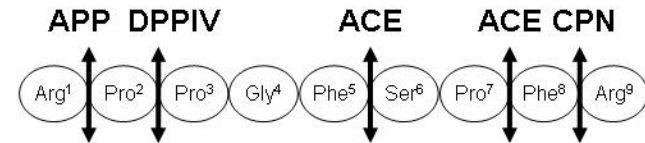
AOBK héréditaires non classiques: F12-HAE et U-HAE

- **AOBK avec mutation du gène *F12* : F12-HAE**
 - Affection autosomique dominante
 - Femmes +++ (grande sensibilité aux oestrogènes : contraceptifs, grossesses)
- **AOBK sans mutation du gène *F12* (85% des cas ?): U-HAE**
 - Objets de recherche clinico-biologique
 - Plusieurs maladies, de sévérité variable; parfois héréditaires (AD), parfois sporadiques
 - Synthèse accrue de BK
 - OU Défaut constitutionnel du catabolisme de la BK
 - Anomalie de l' aminopeptidase P (variant du gène *XPNPEP2*)
 - Anomalie de la carboxypeptidase N (variant du gène *CPN*)
 - Anomalie de l' enzyme de conversion de l' angiotensine (variant du gène *ECA*)
 - D'autres sans doute
 - Dans certains cas, aucune anomalie biologique retrouvée en 2017...

AOBK iatrogènes

- IEC +++
- Sartans (Ara-II)
- Aliskiren (anti-rénine)
- Gliptines
- Everolimus, sirolimus
- Oestrogènes
 - Contraceptifs
 - THS
 - Tamoxifène, raloxifène
- Anti-androgènes
 - Contraceptifs
 - Traitements urologiques
 - Traitements de l'alopecie androgéno-génétique

BK



Oedème lingual



Assez
évocateur
des AO-BK
iatrogènes
(IEC)

AOBK sous pilule contraceptive

Bouillet *et al. Dermatology* 2003

- 5 patientes avec un AO acquis
 - d'allure bradykinine
 - apparu 6-18 mois après l'introduction d'une pilule oestroprogestative (Diane 35° : 2 cas)
 - et guéri après l'interruption de celle-ci
- Normalité de C4 et C1inh pondéral
- Clivage de C1inh sur l'immunoblot (95 kDa)

- André *et coll. Toxicology* 2003
- Giard *et coll. Dermatology* 2012

Traitements hormonaux

- Plus de 5 millions de femmes sous contraceptifs en France
 - Oestro-progestatifs
 - Certains progestatifs
 - Anti-androgènes
 - Pilules, implants, anneaux...
- Des dizaines de milliers de femmes traitées par un SERM (tamoxifène ou raloxifène)
- Les AOBK sous traitements hormonaux sont probablement sous-diagnostiqués

Et les autres drogues...

- Traitements urologiques: dutastéride, finastéride, DES...
- Inhibiteurs de mTOR

- **Les AOBK iatrogènes ne sont pas des maladies rares !**
- **Ils constituent un problème aigu pour la prise en charge thérapeutique (non codifiée en 2017)**

AO et urticaire chronique
spontanée

POSITION PAPER

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update

T. Zuberbier¹, W. Aberer², R. Asero³, C. Bindslev-Jensen⁴, Z. Brzoza⁵, G. W. Canonica⁶, M. K. Church¹, L. F. Ensina⁷, A. Giménez-Arnau⁸, K. Godse⁹, M. Gonçalo¹⁰, C. Grattan¹¹, J. Hebert¹², M. Hide¹³, A. Kaplan¹⁴, A. Kapp¹⁵, A. H. Abdul Latiff¹⁶, P. Mathelier-Fusade¹⁷, M. Metz¹, A. Nast¹, S. S. Saini¹⁸, M. Sánchez-Borges¹⁹, P. Schmid-Grendelmeier²⁰, F. E. R. Simons²¹, P. Staubach²², G. Sussman²³, E. Toubi²⁴, G. A. Vena²⁵, B. Wedi¹⁵, X. J. Zhu²⁶ & M. Maurer¹

¹Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charité, Charité – University Hospital Berlin, Berlin, Germany; ²Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; ³Allergy Clinic, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Italy; ⁴Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ⁵Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland; ⁶Respiratory Diseases & Allergy, University of Genoa, IRCCS AOU SanMartino, Genoa, Italy; ⁷Department of Clinical Immunology and Allergy, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ⁸Hospital del Mar. Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India; ¹⁰Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal; ¹¹St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; ¹²Center for Applied Research on Allergy Québec, Québec, QC, Canada; ¹³Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ¹⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ¹⁵Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ¹⁶Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹⁷Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France; ¹⁸Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA; ¹⁹Allergy and Clinical Immunology Department Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; ²⁰Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Switzerland; ²¹Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; ²²Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; ²³Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²⁴Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; ²⁵Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy; ²⁶Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

POSITION PAPER

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update

T. Zuberbier¹, W. Aberer², R. Asero³, C. Bindslev-Jensen⁴, Z. Brzoza⁵, G. W. Canonica⁶, M. K. Church¹, L. F. Ensina⁷, A. Giménez-Arnau⁸, K. Godse⁹, M. Gonçalo¹⁰, C. Grattan¹¹, J. Hebert¹², M. Hide¹³, A. Kaplan¹⁴, A. Kapp¹⁵, A. H. Abdul Latiff¹⁶, P. Mathelier-Fusade¹⁷, M. Metz¹, A. Nast¹, S. S. Saini¹⁸, M. Sánchez-Borges¹⁹, P. Schmid-Grendelmeier²⁰,

10% des urticaires chroniques spontanées se manifestent par un AO isolé

Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ¹⁵Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ¹⁶Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹⁷Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France; ¹⁸Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA; ¹⁹Allergy and Clinical Immunology Department Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; ²⁰Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Switzerland; ²¹Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; ²²Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; ²³Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²⁴Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; ²⁵Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy; ²⁶Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

Peut-on distinguer AOBK et AO histaminique ?

- Importance diagnostique de l'anamnèse
 - Urticaire démonstrative (constatée de visu, sur photos...)
 - Antécédents familiaux
 - Prises médicamenteuses
- La « sensibilité » (réponse) aux traitements usuels des AO histaminiques: anti-H1 et corticoïdes évoque un AO histaminique
- La définition de la résistance reste à préciser...

Prise en charge prophylactique d'AO récidivants dans le cadre d'une UCS

- Anti-H1 jusqu'à 4 fois la posologie de l'AMM
- Si échec à 1 mois:
 - Omalizumab 300 mg/ mois
 - Ou montelukast
 - Ou Ciclosporine

Zuberbier *et al.* Allergy 2014

Pour la pratique diagnostique et la
prise en charge thérapeutique

Garder son bon sens clinique et un esprit critique

- Les AOBK ne sont pas rares : il faut savoir les discuter **quand la clinique et l'histoire sont très évocatrices de ce diagnostic.**
 - L'existence d'une urticaire sporadique ne doit pas remettre en question cette hypothèse
- Mais il ne faut pas sur-discuter ou sur-diagnostiquer les AO-BK pour autant...
- **L'exploration du complément et du métabolisme de la BK n'a AUCUN intérêt dans le bilan d'une urticaire chronique (et encore moins aiguë) typique**

Conduite à tenir diagnostique

- Au moindre doute :
 - C4, dosage pondéral de C1inh
 - **Dosage fonctionnel de C1inh +++++**
- Etude génétique
 - Gène *SERPING1*
 - Autres
- Etude du métabolisme de la bradykinine
 - Activités kininogénase et kininases plasmatiques
 - = Pour la recherche**



Centre national de Référence
des Angioedèmes à Kinines

Conduite à tenir thérapeutique en aigu

- En l'absence d'orientation diagnostique devant un **premier épisode** d'AO :
 - Traitement d'épreuve anti-histaminique
 - En cas d'AO menaçant : adrénaline
 - (Se rappeler que l'efficacité des corticoïdes est retardée)
 - Objectiver l'AO (examen ORL) et bien noter le délai de réponse aux différents traitements +++
 - **Si échec**: discuter acide tranéxamique PO ou IV, icatibant SC ou C1inhibiteur IV
 - Intubation ou autres mesures assurant la liberté des VAS éventuellement nécessaires...

Conduite à tenir thérapeutique en prophylaxie

- En l'absence d'orientation diagnostique devant un **AO récidivant** :
 - Objectiver l'AO et bien noter le délai de réponse aux différents traitements +++
 - Traitement d'épreuve anti-histaminique à dose rapidement croissante (jusqu' à x4 la posologie de l' AMM)
 - En cas d'échec: essai de l'acide tranexamique (3g/j) (Wintenberger *et al.* Clin Exp Immunol 2014)
 - En cas d'échec: combinaison anti-histaminique et acide tranexamique... et avis d'expert

Conduite à tenir thérapeutique

AOBK poussée aiguë sans gravité

- Acide tranexamique
 - Per os (Exacyl[°] comprimés de 500 mg, Spotof[°] ampoules de 1g)
 - IV (Exacyl[°])
 - 1 à 6g/j pendant quelques jours
 - Hors AMM
 - Mode d' action ? (réduit l'activation de la phase contact)
 - Peu d' effets indésirables en aigu
 - Utilisable pendant la grossesse (CRAT)

Conduite à tenir thérapeutique

AOBK poussée aiguë grave

- AO facial, ORL, abdominal avec EVA douleur >5 ou troubles digestifs
- Hospitalisation
- Concentré de C1 inhibiteur (Bérinert° 500U)
 - IVL
 - 20 U/kg
 - Hors AMM pour les types non classiques et iatrogènes
 - Rétrocession hospitalière
 - Autorisé chez l'enfant et la femme enceinte
 - Surveillance virologique
- Icatibant (Firazyr° 30 mg), antagoniste du récepteur B2 de la BK
 - SC
 - Hors AMM chez l'enfant (pour le moment), la femme enceinte et pour les types non classiques et iatrogènes
 - Rétrocession hospitalière
 - Auto-administrable

Conduite à tenir thérapeutique

AOBK poussée aiguë grave

- C1inhibiteur nanofiltré (Cinryze°)
 - IVL
 - 1000U
 - Hors AMM pour les types non classiques et iatrogènes
 - Rétrocession hospitalière

- C1inhibiteur recombinant, conestat alfa (Ruconest° 2100U)
 - Rechercher HS aux squames de lapin à l'interrogatoire
 - IVL
 - 50U/kg
 - Hors AMM chez l'enfant, la femme enceinte et pour les types non classiques et iatrogènes
 - Rétrocession hospitalière

Conduite à tenir thérapeutique

AOBK traitement au long cours

- Acide tranexamique
 - Per os (comprimés ou ampoules)
 - 0,5 – 3g/j
 - Hors AMM
 - Troubles visuels; thromboses ++; douleurs diffuses; hépatotoxicité
- Danazol (Danatrol[°])
 - Per os
 - Difficile à utiliser chez l' enfant et la femme
 - Nombreux effets indésirables des androgènes
- C1 inhibiteur
 - IVL
 - AMM pour Cinryze[°] (2 injections par semaine)

Conduite à tenir thérapeutique

AOBK prophylaxie avant un geste chirurgical +++

- Danazol
 - 200 – 600 mg/j per os
 - 8 jours avant le geste, jusqu' à 3 jours après
- C1 inhibiteur
 - En prophylaxie systématique ?
 - Hors AMM pour les types non classiques
 - Quelques heures avant l' intervention
 - Icatibant à disposition

Cas particulier des AO-BK iatrogènes

- Discuter l'arrêt définitif de la classe médicamenteuse en cause
 - Effets croisés entre classes (IEC et sartans: 10%; autres ?)
- Disparition du risque de récurrence d'AO-BK en plusieurs mois dans la majorité des cas
- Un traitement prophylactique (acide tranexamique) peut être utile pendant cette période
 - Non validé...
 - Rapport bénéfice / risque

Cas particulier des AO-BK iatrogènes

- Et en cas d' épisode aigu grave ?
 - Icatibant
 - C1inhibiteur



Références

- Longhurst *et al.* Lancet 2012; 379: 474-81
- Cicardi *et al.* Allergy 2014; 69: 202-16
- Zuberbier *et al.* Allergy 2014; 69: 869-87