



HAL
open science

Angioedème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge

Nicolas Javaud

► **To cite this version:**

Nicolas Javaud. Angioedème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge. Santé publique et épidémiologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2016. Français. NNT : 2016USPCD098 . tel-02613291

HAL Id: tel-02613291

<https://theses.hal.science/tel-02613291>

Submitted on 20 May 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.

Année 2016

N°

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS 13
Discipline : Santé Publique – Recherche Clinique
Présentée et soutenue publiquement

Par

Nicolas JAVAUD

le 27 Janvier 2016 à 14h00

**ANGIOEDÈME BRADYKINIQUE
ET MÉDECINE D'URGENCE :**
Vers une optimisation des stratégies de prise en charge

Directeur de thèse
Professeur Frédéric ADNET

JURY

Professeur Didier DREYFUSS, Président

Professeur Jean-François BERGMANN, Professeur Thomas HANSLIK, Rapporteurs

Professeur Olivier FAIN, Professeur Anne GOMPEL, Professeur Jean-Jacques MOURAD,
Examineurs

Je suis infiniment reconnaissant,

Au Professeur Didier Dreyfuss ; pour votre soutien inconditionnel, votre sincérité et droiture

Au Professeur Frédéric Adnet ; pour avoir accepté d'être le directeur de cette thèse, pour ton aide dans ce travail, ton soutien scientifique et constant bien au delà de ce travail.

Au Professeur Olivier Fain ; pour tout ce que j'ai pu apprendre auprès de toi, pour ton soutien et ta disponibilité.

Au Professeur Jean-François Bergmann, rapporteur de ma thèse

Au Professeur Thomas Hanslik, rapporteur de ma thèse

Au Professeur Anne Gompel, membre de mon jury de thèse

Au Professeur Jean-Jacques Mourad, membre de mon jury de thèse

A toute l'équipe du CRÉAk, sans laquelle ce travail aurait été impossible ; je me dois de remercier particulièrement : le Docteur Isabelle Boccon-Gibod, le Professeur Laurence Bouillet, le Docteur Bernard Floccard, le Professeur Gisèle Kanny, le Professeur David Launay, le Professeur Ludovic Martin, le Professeur Alain Sobel.

Aux équipes des urgences de Jean Verdier, d'Avicenne et du SAMU-SMUR 93 ; pour leur contribution à la réalisation de ce travail. Je remercie particulièrement le Professeur Frédéric Lapostolle, pour ses nombreux conseils qui ont contribué à ce travail.

A toute l'équipe du Smur de Gonesse, et particulièrement au Docteur Jean-Luc Sebbah ; pour ton initiation à la médecine et à la recherche

A toi mon père, toujours présent

A ma mère, A Olivier, Sarah, Hugo, Florian et Léo

A toute ma famille, et plus particulièrement à Lucrece, Bibiane, Mamie

A Mélanie, pour sa présence et son amour, quotidiennement et patiemment ; à Louis et Églantine, lumineusement. Je vous aime tant.

A Edmond, Marie-Christine et Julien, pour votre soutien au quotidien

A tous mes amis, corses et d'ailleurs...

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
PROBLÉMATIQUES.....	7
1. MORBI-MORTALITE ASSOCIEE AUX ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES.....	7
1.1. Morbi-mortalité liée à l'angioedème héréditaire.....	7
1.2. Morbi-mortalité liée aux angioedèmes liés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	8
1.3. Impact médico-socio-économique.....	8
2. OPTIMISATION DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES.....	9
2.1. Les thérapeutiques spécifiques d'urgence.....	9
2.2. Quel impact aux urgences ?.....	11
3. HYPOTHESE TESTEE DANS NOTRE TRAVAIL.....	11
PROBLÉMATIQUE 1.....	13
FACTEURS ASSOCIES À UNE HOSPITALISATION EN REANIMATION DES ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES.....	13
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	14
2. MATERIEL ET METHODES.....	14
3. RESULTATS.....	16
4. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	20
PROBLÉMATIQUE 2.....	24
COMPARAISON DE LA SEVERITE DES CRISES DES ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES : ANGIOEDEMES SECONDAIRES AUX INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE ET ANGIOEDEME HEREDITAIRE.....	24
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	25
2. MATERIEL ET METHODES.....	25
3. RESULTATS.....	28
4. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	32
PROBLÉMATIQUES 3.....	37
FACTEURS ASSOCIES A UNE HOSPITALISATION DES CRISES D'ANGIOEDEME HEREDITAIRE.....	37
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	38

2. MATERIEL ET METHODES.....	38
3. RESULTATS.....	41
4. INTERPRETATION DES RESULTATS.....	46
PROBLÉMATIQUE 4.....	51
SEVERITE DES CRISES, TRAITEMENT ET FACTEURS ASSOCIES A UNE HOSPITALISATION DES ANGIOEDEMES SECONDAIRES AUX INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION.....	51
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	52
2. MATERIEL ET METHODES.....	52
3. RESULTATS.....	55
4. INTERPRETATION DES RESULTATS	60
PROBLÉMATIQUE 5.....	65
CONSEQUENCES SUR LA MORBIDITE HOSPITALIERE ET SUR L'IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE D'UNE CENTRALISATION DES APPELS POUR UNE CRISE D'ANGIOEDEME HEREDITAIRE.....	65
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	68
2. MATERIEL ET METHODES.....	68
3. RESULTATS.....	76
4. INTERPRETATION DES RESULTATS	77
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	79
AUTRES PUBLICATIONS ET TRAVAUX.....	80
I. CONCERNANT LES ANGIOEDÈMES BRADYKINIQUES.....	80
II. NE CONCERNANT PAS LES ANGIOEDÈMES BRADYKINIQUES.....	81
III. PROJETS EN COURS.....	84
BIBLIOGRAPHIE.....	85

LISTE DES ABBREVIATIONS

AE : Angioœdème

AEH : Angioœdème héréditaire

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

BK : Bradykinine

C1-INH : C1-inhibiteur

EVA : Échelle Visuelle Analogique

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SOS AOH : SOS Angioœdème héréditaire

INTRODUCTION

Les angioœdèmes (AE) bradykiniques (BK) sont caractérisés par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux localisés et transitoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, du fait de l'atteinte laryngée (1–3). Cette complication aiguë est souvent confondue à tort avec l'AE d'origine allergique ce qui peut faire errer le diagnostic et la prise en charge spécifique. Les AE BK sont peu ou pas prurigineux sans urticaire et ne s'accompagnent pas de fièvre. Ils s'opposent aux AE histaminiques par leur physiopathologie et par leur prise en charge thérapeutique spécifique. Les formes héréditaires sont, soit avec déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) (type I ou type II), soit avec C1-INH normal et mutation FXII(4). Les formes acquises sont médicamenteuses, AE secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou par déficit acquis en C1-INH(4). Le risque de décès, en cas d'atteinte laryngée, est de 25% en l'absence de traitement spécifique urgent(5). Les autres atteintes graves sont les crises douloureuses abdominales responsables d'un syndrome sub-occlusif voire plus rarement d'un choc hypovolémique(6,7). Aucun examen biologique en urgence ne permet d'affirmer le diagnostic. Le dosage de la bradykinine n'est pas réalisable en pratique courante. L'exploration du complément et le dosage du C1-INH peuvent être réalisés à distance. Le traitement des crises graves (atteinte laryngée, de la face et crise douloureuse abdominale avec EVA > 5) comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques, concentrés de C1-INH ou icatibant(4,8,9).

PROBLÉMATIQUES

1. MORBI-MORTALITE ASSOCIEE AUX ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES

1.1. Morbi-mortalité liée à l'angioedème héréditaire

L'AEH est une maladie rare. En Europe, la prévalence est de 1 à 50 pour 100.000 habitants(10). La forme avec déficit en C1-INH est une maladie autosomique dominante, bien que 25% des cas avec un déficit en C1-INH soient dus à une mutation spontanée chez des individus sans histoire familiale de la maladie(4,8). Elle résulte d'une mutation du gène codant pour le C1-INH (gène SERPING 1) situé sur le chromosome 11(8). Les patients avec des niveaux plasmatiques diminués de C1-INH (en dessous de 50% de la normale) ont un AEH de type I. Les patients avec des niveaux normaux de C1-INH plasmatiques mais des niveaux diminués d'activité de C1-INH ont un AEH de type II. Les patients avec une histoire familiale d'œdème et niveau normal de C1-INH présentent soit une mutation du gène qui code pour le facteur XII (25% des cas), soit une diminution de l'activité fonctionnelle du C1-INH sous œstrogènes ou lors des grossesses (4).

La gravité des crises est très variable, même au sein d'une même famille. Un traumatisme, une infection, une extraction dentaire, un stress peuvent déclencher une crise aiguë d'AE. Le déficit en C1-INH n'augmente pas le risque de réaction allergique aux médicaments. Les traitements contre-indiqués chez les patients aux antécédents d'AEH sont les œstrogènes, les IEC et les sartans car ils peuvent déclencher des crises(8). Souvent, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé(10).

L'œdème laryngé survient rarement par rapport aux crises douloureuses abdominales (ratio 1:54). Il touchait 61 (50 %) des 123 patients de l'étude de Bork pendant les cinq années de suivi(2). Dans cette étude, 10 % des patients présentaient une détresse respiratoire qui aboutissait à une intubation orotrachéale chez deux patients et à une cricothyroïdotomie chez les quatre autres patients. Un patient était décédé par asphyxie(2). Toutefois, la mortalité par asphyxie chez les patients atteints d'AEH était élevée. Elle survenait chez 70 (33 %) des 214 patients décédés dans une étude de 728 patients atteints d'AEH(11). Les crises abdominales sont secondaires à un syndrome sub-occlusif et associent douleurs abdominales, nausées et vomissements. Les crises douloureuses, parfois d'allure pseudo-chirurgicale, durent 48 à 72 heures. Une ascite peut survenir et être associée plus rarement à un état de choc hypovolémique(6,7). Elles sont fréquentes. Dans une étude prospective de 1085 crises aiguës d'AO héréditaire, 69 % étaient abdominales. Les crises touchaient la face dans 5 % des crises et le larynx dans 4 % des crises(12). L'atteinte de la face et de la langue évolue dans 30% des cas vers un œdème laryngé si elles ne sont pas traitées. Elle est responsable d'un impact socio-

économique non négligeable compte tenu du caractère déformant de l'œdème. Les crises aiguës bénignes concernent les œdèmes des extrémités ainsi que les organes génitaux externes(13).

1.2. Morbi-mortalité liée aux angioœdèmes liés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'incidence des AE sous IEC varie de 0,2 à 0,7 % après l'instauration du traitement(14–17). Le risque d'AE sous sartans est moindre (0,25 %), mais 10 % des patients qui ont présenté un AE sous IEC font des AE sous sartans(18). Compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus en France (six millions dont 29 % traités par IEC)(19), de diabétiques (trois millions dont 62 % sous IEC ou sartans)(20) et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus en France(21), le nombre de cas potentiels d'AE secondaires aux IEC n'est pas négligeable. Le nombre de cas d'AE sous IEC a augmenté dans une étude observationnelle rétrospective sur 5 ans aux États-Unis. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 passages(22). Le risque d'AE secondaires aux IEC est majoré chez les sujets noirs (OR=3,88)(16). Ce risque augmente également avec la prise concomitante d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (antidiabétiques oraux de la famille des gliptines)(23), d'inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus)(24). Le diagnostic doit être évoqué chez tous les patients présentant un AE et traités par un IEC. Dans une étude prospective observationnelle aux États-Unis, l'AE survenait dans 53 % des cas dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement. L'AE survenait après un an de traitement dans 8 % des cas(16).

L'œdème laryngé survient chez 2 % à 59 % des patients dans les études récentes d'AE secondaires aux IEC(1,14,15,22,25–27). Ses conséquences en terme de morbidité ne sont pas négligeables. Il peut entraîner dans de rares cas le décès. La macroglossie est un symptôme fréquent dans ces mêmes études(1,14,15,22,25–27) et peut entraîner une morbidité non négligeable. Elle peut également conduire à une obstruction des voies aériennes et au décès comme cela a été rapporté dans une série autopsique de sept patients décédés par œdème majeur isolé de la langue sans œdème laryngé associé(28).

1.3. Impact médico-socio-économique

Outre le problème médical aigu nécessitant un traitement spécifique en urgence, les crises aiguës d'angioœdème héréditaire ont un coût économique significatif. Une étude récente aux USA a évalué le poids économique des crises aiguës d'AE héréditaire ainsi que celui du management à long terme. Dans cette étude sur 457 patients, le besoin fréquent d'intervention

médicale lié aux crises était coûteux (21.339 dollars par patient et par an en moyenne) et l'interruption des activités quotidiennes, spécialement les arrêts de travail, conduisait à l'augmentation des coûts indirects (16.108 dollars par patient et par an en moyenne). Les coûts annuels augmentaient de 14.379 dollars pour les crises légères à 26.914 dollars pour les crises modérées et à 96.460 dollars pour les crises sévères. Les coûts et la durée d'hospitalisation étaient d'autant plus importants que la crise était sévère. La part la plus importante du coût direct (67%) était due à l'hospitalisation, suivie par le passage aux urgences (10%). Chaque année, 29 patients de cette étude (6%) consultaient leur médecin traitant ou une clinique. Soixante-treize patients (16%) allaient aux urgences et 59% étaient hospitalisés de 0 à 14 jours. Trente-quatre pour cent des 457 patients de l'étude bénéficiaient d'un arrêt de travail lié à leur plus récente crise aigue d'angioedème d'une durée de 3,3 jours en moyenne (0,5 à 180 jours)(29).

Une autre étude européenne (Espagne, Allemagne et Danemark) a évalué le poids socio-économique des crises aiguës d'AE héréditaire. Dans cette étude sur 186 patients, 164 (88%) ont eu une crise dans les 6 derniers mois. Parmi les 37 (23%) patients qui ont eu recours au système de soins, plus de la moitié ont consulté aux urgences. La dernière crise entravait les patients dans leur activité quotidienne pour une moyenne de 4 à 12 heures dans cette étude. Parmi les 120 patients qui travaillaient ou étaient à l'école, 72 (60%) ont été absents, pour une moyenne de 20 jours sur la dernière année(30).

2. OPTIMISATION DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DES ANGIOEDEMES BRADYKINIQUES

2.1. Les thérapeutiques spécifiques d'urgence

2.1.1. Angioedème héréditaire

Le traitement en urgence comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces(8). Les traitements spécifiques des crises graves (laryngées, atteintes extensive de la face et abdominales avec EVA > 5) sont : les concentrés de C1 inhibiteur (Bérinert®, Cynrize® et Ruconest®) et l'icatibant (Firazyr®)(4,9).

Le concentré de C1 inhibiteur (Bérinert®) est un produit dérivé du sang. Il est efficace dans le traitement et la prévention des crises aiguës d'AEH par déficit en C1-INH (type I et II). Il s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 20 UI/kg. Son délai d'action moyen est de 30 minutes. Des réactions anaphylactiques peu nombreuses ont été décrites dues à des injections trop rapides. Il existe par ailleurs un risque de transmission virale théorique mais

aucun cas n'a été décrit à ce jour(4,9,31). Il est utilisable chez l'enfant, la femme enceinte et en prophylaxie. Un autre concentré de C1-INH, concentré de C1-INH nanofiltré (Cinryze®) est disponible mais est uniquement indiqué en traitement de fond pour diminuer le nombre de crises des patients(32,33).

L'icatibant (Firazyr®) est utilisable dans les crises d'AEH par déficit en C1-INH (type I et II) sauf chez l'enfant ou la femme enceinte. L'icatibant est un décapeptide de synthèse, antagoniste spécifique des récepteurs B2 de la bradykinine. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 30 mg (3 mL). Sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures. Des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 minutes à 4 heures respectivement. Deux études randomisées, prospectives, en double aveugle, ont évalué l'efficacité de l'icatibant chez des patients aux antécédents d'AEH présentant une crise abdominale ou cutanée. Le temps médian de soulagement des symptômes était amélioré avec l'icatibant(34). L'icatibant pourrait être bénéfique dans les AEH à C1-INH normal(35).

Le traitement des formes modérées (membres, extrémités, scrotum) comprend l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®). Il s'agit d'un agent antifibrinolytique contre-indiqué en présence d'antécédent de thrombose artérielle ou veineuse. L'acide tranexamique bloque la plasmine qui amplifie normalement la cascade kallikréine-kinine. Il s'administre par voie veineuse ou orale à la posologie de 1 gramme toutes les 4 heures pendant 48 heures(32,36).

2.1.2. Angioœdème acquis secondaire aux IEC

Le traitement en urgence des formes graves (laryngées, atteintes extensives de la face et abdominales avec EVA > 5) comprend également l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces(8). L'efficacité thérapeutique de l'icatibant a été récemment rapportée dans une étude thérapeutique de phase 2, contrôlée randomisée, en double aveugle(26). Le temps médian de résolution complète de l'œdème était amélioré avec l'icatibant par rapport au traitement de référence (corticoïdes et antihistaminiques)(26).

Le concentré de C1-INH (Bérinert®) a également été utilisé avec succès avec un début de régression des symptômes en 30 minutes(37,38). Le traitement prophylactique comprend l'éviction des IEC(4,39). La survenue d'un AE sous IEC contre indique la classe thérapeutique. Un contact rapide avec le spécialiste qui a prescrit l'IEC permettra de trouver la meilleure alternative thérapeutique. Il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan étant donné le risque de réaction croisée dans 10% des cas(18). Le patient devra être orienté rapidement vers un

centre de référence du CRéAk pour la poursuite de la prise en charge(39).

2.2. Quel impact aux urgences ?

La connaissance des AE bradykiniques et de leurs traitements par les médecins urgentistes est déterminante dans la prise en charge des patients atteints d'AE. Le lien entre urgentistes et médecins experts des Centres de Références pour les Angioedèmes à kinines (CRéAk) doit se développer afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

En effet, les AE bradykiniques, qu'ils soient héréditaires ou acquis secondaires aux IEC, sont pourvoyeurs de consultations aux urgences. Une étude récente a montré qu'un premier épisode d'AE et l'atteinte laryngée étaient associés à une consultation en urgence, indépendamment du type d'AE (héréditaire ou acquis)(40).

Le diagnostic d'angioedème bradykinique doit être évoqué : 1- devant un œdème de la face, localisé et transitoire, une dyspnée laryngée ou un syndrome douloureux abdominal d'apparition brutale, éventuellement récidivant. 2- devant un œdème sans urticaire ni prurit, 3- en cas d'inefficacité du traitement corticoïde et antihistaminique, 4-devant une histoire familiale d'œdème qui évoquera une forme héréditaire, 5- devant un traitement par IEC ou sartans qui évoquera une forme acquise médicamenteuse.

Le diagnostic des bradykiniques, qu'ils soient secondaires aux IEC ou héréditaires, est un préalable à leur traitement. Tous les patients doivent avoir un accès rapide aux traitements spécifiques, compte tenu de la morbi-mortalité de cette pathologie. Toutefois, rendre accessible ces traitements spécifiques est un challenge pour la médecine d'urgence(41).

3. HYPOTHESE TESTEE DANS NOTRE TRAVAIL

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'optimisation des stratégies de prise en charge des angioedèmes bradykiniques en urgence. Les études que nous développerons dans ce travail consistent à exposer l'apport de la recherche clinique à la prise en charge des angioedèmes bradykiniques en urgence. Elles s'attacheront plus particulièrement à la caractérisation :

- De la sévérité des crises
- De l'hospitalisation et de leurs facteurs associés
- Du meilleur choix de prise en charge (interventionnelle ou non interventionnelle)
- **Problématique 1 :**

Facteurs associés à une admission en réanimation en cas d'angioedème bradykinique

▪ **Problématique 2 :**

Une étude de comparaison de la sévérité des crises : angioœdème secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et angioœdème héréditaire

▪ **Problématique 3 :**

Facteurs associés à une admission à l'hôpital en cas de crise d'angioœdème héréditaire

▪ **Problématique 4 :**

Sévérité des crises, traitement et admission à l'hôpital en cas de crise d'angioœdème secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion

▪ **Problématique 5 :**

Conséquences sur la morbidité et sur l'impact socio-économique d'un recours à un centre d'appel unique lors d'une crise aiguë d'AEH

Les études décrites seront :

- L'étude concernant les facteurs associés à une admission en réanimation des angioœdèmes bradykiniques, publiée dans la revue *European Journal of Emergency Medicine* en 2015 (42).
- L'étude concernant la comparaison de la sévérité des crises entre les angioœdèmes secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et l'angioœdème héréditaire, publiée dans la revue *Internal Medicine* (sous presse) en 2015.
- L'étude concernant les facteurs associés à une admission à l'hôpital en cas de crise d'angioœdème héréditaire, publiée dans *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* en 2015.
- L'étude concernant la sévérité des crises, le traitement et l'admission à l'hôpital en cas de crise d'angioœdème secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, publiée dans la revue *Medicine* (sous presse) en 2015.
- L'étude SOS AOH – PHRC National 2011 concernant les conséquences sur la morbidité et sur l'impact socio-économique d'un recours à un centre d'appel unique lors d'une crise aiguë d'AEH

Problématique 1 :

Facteurs associés à une hospitalisation en réanimation des angioœdèmes bradykiniques

Justification scientifique

Les AE bradykiniques sont caractérisés par des œdèmes localisés et transitoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, du fait de l'atteinte laryngée(1,11). Le risque de décès est de 25% en l'absence de traitement spécifique urgent(5). Les autres atteintes graves sont les crises douloureuses abdominales responsables d'un syndrome occlusif voire plus rarement d'un choc hypovolémique(6,7). Le traitement des crises graves comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques, icatibant ou concentrés de C1 inhibiteur(4,9).

Les crises d'AE peuvent conduire à une admission en réanimation pour un traitement et une surveillance appropriée, tel que cela a été observé dans 5% des crises aiguës d'AEH et 11% des AE secondaires aux IEC dans 2 études rétrospectives(1,2).

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de ce travail est de déterminer les caractéristiques des crises aiguës qui sont associées à une admission en réanimation.

2. MATERIEL ET METHODES

Type d'étude :

L'étude était observationnelle rétrospective multicentrique. Tous les patients consécutifs qui présentaient un AE bradykinique entre Janvier 2002 et Janvier 2012 ont été identifiés en menant une analyse rétrospective de tous les cas d'AE vus dans les Centres de Référence des Angioœdèmes à Kinines localisés à l'Hôpital Jean Verdier - Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris - Seine-Saint-Denis, l'Hôpital Edouard Herriot – Lyon, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble – Grenoble, au CHU d'Angers – Angers, au CHU de Clermont-Ferrand – Clermont-Ferrand, au CHU de Caen – Caen. Notre étude respecte les recommandations STROBE pour le report des études observationnelles(43).

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic documenté d'AEH(4,35,44) (type I, II ou à C1-INH normal), d'AE secondaires aux IEC(4,14,39) ou d'AE par déficit acquis en C1 inh(3,4,45). Les patients étaient suivis dans un des centres de référence de l'étude. Les patients avaient présenté au moins une crise aiguë d'AE bradykinique nécessitant une hospitalisation en réanimation.

Critères de non inclusion :

Le seul critère de non inclusion était un âge inférieur à 18 ans.

Données recueillies

Un médecin entraîné (FG) au diagnostic d'AE bradykinique était en charge de l'inclusion rétrospective des patients. Il ne connaissait pas le but de l'étude. Il a collecté : (1) Des données cliniques : sexe, âge médian, classification de l'AE (héréditaire type I, II ou à C1-INH normal, d'origine médicamenteuse), histoire clinique et familiale de l'angioedème, fréquence et sites des crises aiguës (abdominales, de la face ou laryngée), (2) Des données biologiques : niveaux antigéniques et fonctionnels de C1-INH, C4 et C1q, (3) Des données génétiques : mutations des gènes *SERPING1* et *F12*. L'investigateur principal (NJ) a vérifié la base de données.

Les crises aiguës nécessitant une hospitalisation en réanimation étaient comparées aux crises aiguës des mêmes patients ne nécessitant pas une admission en réanimation mais nécessitant une prise en charge hospitalière, recours aux urgences (consultation aux urgences sans hospitalisation) et/ou hospitalisation (séjour de plus de 24 heures dans l'hôpital après l'admission).

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médiane et interquartiles. Les données qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et pourcentages. Les variables associées à une hospitalisation en réanimation étaient identifiées en utilisant un modèle de régression logistique basée sur les équations d'estimations généralisées, compte tenu du fait que les patients pouvaient avoir plusieurs crises. Ce modèle est utilisé pour prendre en compte la corrélation des mesures chez un même patient. Une analyse multivariée a été réalisée avec une sélection pas-à-pas des variables. Les variables candidates étaient les facteurs démographiques (sexe et âge), les types de crises, les traitements. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ est considérée statistiquement significative. Les analyses étaient réalisées avec le logiciel R [R statistical software version 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)].

Aspects éthiques

Cette étude était hors champ de la loi Huriet et n'a pas nécessité le recueil d'un consentement éclairé du patient. Aucune modification de la prise en charge médicale habituelle n'était imposée. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) Ile de France 10.

3. RESULTATS

Un total de 118 crises chez 31 patients ont été analysés, parmi lesquelles 39 (33%) ont abouti à une admission en réanimation.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le **tableau 1**. Sur la période de l'étude, il y avait 16 hommes et 15 femmes. Les patients hospitalisés en réanimation avec un AE secondaire aux IEC étaient significativement plus âgés que les patients présentant un AEH (74 [63-76] vs. 34 [30-38] ans ; $p < 0,001$). Ceux avec un déficit acquis étaient également plus âgés (76 [71-81] vs. 34 [30-38] ans ; $p < 0,06$).

Dix-neuf patients avaient un AE secondaire aux IEC à cause d'un des traitements suivants : perindopril (n = 11), enalapril (n = 2), benazepril (n = 2), trandolapril (n = 1) et lisinopril (n = 1). L'intervalle de temps médian entre le début du traitement et des premières crises était de 3 mois (2,5-32,5). Les crises avant le diagnostic n'avaient pas nécessité d'hospitalisation.

Dix patients avaient un AEH. Les patients avec un AEH à C1-INH normal avaient une mutation du gène qui code pour le facteur 12. Les patients avec un AE acquis par déficit acquis en C1-INH avaient un lymphome non-Hodgkinien. Une grande majorité des patients avec un AEH étaient sous danazol ou acide tranexamique au moment de l'admission en réanimation. Aucun des patients avec un AEH ne recevait un traitement prophylactique par concentré de C1-INH.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients n = 31
Sexe, n (%)	
Masculin	16 (52)
Age médian (25 ^{ème} -75 ^{ème} percentile), années	66 (40-76)
Forme d'AE, n (%)	
Héréditaire Type I	5 (16)
Héréditaire Type II	3 (10)
Héréditaire à C1-INH normal	2 (6)
Déficit acquis en C1-INH	2 (6)
Secondaire aux IEC	19 (62)
Traitement, n (%)	
Androgènes	6 (19)
Acide tranexamique	3 (10)
Concentré de C1-INH	0 (0)

AE, angioedème ; C1-INH, C1-inhibiteur ;

Crises aiguës et admission en réanimation

En analyse univariée, l'admission en réanimation était significativement plus fréquente chez les patients avec un AE secondaire aux IEC [odds ratio (OR) = 4.98], mais significativement moins important chez les patients avec un déficit acquis en C1-INH (OR = 0.15) (**tableau 2**). L'admission en réanimation était moins probable dans les cas de crises aiguës d'AEH mais de manière non significative (OR = 0.58). L'admission était également significativement plus fréquente lors des crises aiguës touchant les voies aériennes supérieures (OR = 20.6), mais pas pour les crises abdominales (OR = 1.35) ou les crises touchant la face (OR = 1.80).

L'atteinte laryngée était présente dans 30/39 (77%) des crises, qui ont conduit en réanimation (**tableau 2**).

Tableau 2 : Admission en réanimation selon le type d'AE, de crises et de traitements

	Admission en réanimation 39 crises	Pas d'admission 79 crises	OR [†] (IC 95%)	p
Forme d'AE, n (%)				
Héréditaire	16 (41)	43 (54)	0.58 (0.14-2.48)	0.46
Déficit acquis en C1-INH	2 (5)	23 (27)	0.15 (0.03-0.70)	0.015
Secondaire aux IEC	21 (54)	15 (19)	4.98 (1.57-15.81)	0.006
Type des crises, n (%)				
Abdominale	7 (18)	11 (14)	1.35 (0.41-4.51)	0.62
Face	16 (41)	22 (28)	1.80 (0.63-5.15)	0.27
Voies aériennes supérieures	30 (77)	11 (14)	20.60 (4.81-88.30)	<0.001
Larynx	30 (77)	10 (13)	23.00 (6.01-86.79)	<0.001
Langue	23 (59)	7 (9)	14.79 (3.54-61.70)	<0.001
Voile du palais	8 (21)	-	-	<0.001
Luette	10 (26)	1 (1)	26.90 (3.80-190.30)	<0.001
Extrémités	12 (31)	38 (48)	0.46 (0.15-1.46)	0.19
Traitements, n (%)				
Concentré de C1inh	13 (33)	9 (11)	3.89 (1.76-8.58)	<0.001
Icatibant	18 (46)	4 (5)	16.10 (3.73-69.20)	<0.001
Acide tranexamique	16 (41)	18 (23)	2.45 (0.66-9.14)	0.18
Corticoïdes	25 (64)	8 (10)	19.90 (3.36-118.0)	<0.001
Antihistaminiques	15 (38)	7 (9)	7.69 (1.68-35.20)	0.008
Adrénaline	13 (33)	3 (4)	12.80 (1.18-139.00)	0.035

OR, Odds Ratio ; IC, Intervalle de confiance ; † analyse par régression logistique

L'atteinte laryngée était présente dans 20/36 (56%) crises d'AE secondaires aux IEC et dans 20/59 (34%) crises d'AEH. La macroglossie était présente chez 25/36 (69%) des cas d'AE liés aux IEC. Sept des 30 (23%) œdèmes laryngés conduisant en réanimation ont nécessité un contrôle des voies aériennes supérieures [intubation orotrachéale (n = 2), trachéotomie (n = 3), ou intubation, suivie de trachéotomie (n = 2) pour sevrage ventilatoire d'une pneumopathie d'inhalation]. Cinq des crises nécessitant un contrôle des voies aériennes étaient dues à un AE secondaire aux IEC. L'atteinte de la face était présente dans 16/39 (41%) des crises aiguës

conduisant en réanimation. Vingt-deux crises étaient multisites. L'atteinte laryngée était présente dans 16/22 (77%) des crises multisites et dans 13/17 (77%) des crises uni-sites.

L'administration de traitements spécifiques (concentré de C1-INH ou icatibant) pour des crises sévères de la face, abdominales ou des voies aériennes supérieures, ainsi que des traitements non spécifiques (corticoïdes, antihistaminiques et adrénaline) était significativement plus fréquente dans les cas de crises aboutissant à une admission en réanimation (**tableau 2**). Les traitements spécifiques (concentré de C1-INH et icatibant) étaient utilisés dans 41 (35%) crises. Ces traitements étaient administrés dans 28/41 (72%) crises nécessitant une admission en réanimation [soit en réanimation (14 cas), soit avant l'admission en réanimation (10 cas aux urgences et 4 cas par le SMUR)] et dans 13/41 (16%) crises ne nécessitant pas d'admission en réanimation ($p < 0.001$). Le plasma frais congelé, non utilisé dans les centres français, n'a pas été utilisé pour traiter des crises aiguës. L'évolution des crises a été favorable dans 38 des 39 crises conduisant à une admission en réanimation, avec une durée moyenne de séjour en réanimation de 4 ± 5 jours. Un patient avec un AEH est décédé au 8^{ème} jour de son hospitalisation en réanimation d'un coma anoxique secondaire à une asphyxie par atteinte laryngée.

En analyse multivariée par régression logistique, l'atteinte des voies aériennes supérieures et l'utilisation de concentré de C1-INH étaient indépendamment associées à huit fois plus de risque d'hospitalisation en réanimation et l'utilisation de corticoïdes était associée à une probabilité 7 fois plus importante (**tableau 3**). Le déficit acquis en C1-INH était associé à une probabilité 5 fois moins importante.

Tableau 3 : Analyse multivariée par régression logistique

	Facteurs associés à une hospitalisation en réanimation	
	OR † [95% IC]	p
Forme d'AE, n (%)		
Déficit acquis en C1-INH	0.19 (0.07-0.54)	0.002
Type des crises, n (%)		
Voies aériennes supérieures	8.41 (1.21-48.60)	0.02
Traitements, n (%)		
Concentré de C1inh	8.41 (1.21-48.50)	0.03
Corticoïdes	6.99 (1.30-37.50)	0.023

OR, Odds Ratio ; IC, Intervalle de confiance ; † analyse par régression logistique

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

Les principaux facteurs de risque indépendant associés à une admission en réanimation pour une crise d'AE bradykinique sont l'atteinte des voies aériennes supérieures ainsi que le traitement corticoïde. L'administration de concentré de C1-INH était associée à une probabilité 8 fois plus importante d'admission en réanimation que l'icatibant, probablement car il s'agissait d'un marqueur de sévérité. En effet, les crises hospitalisées en réanimation nécessitent un abord veineux périphérique pour le traitement symptomatique d'urgence. Celui-ci peut inclure des médicaments hypnotiques et paralytiques pour la protection des voies aériennes supérieures, des solutés de remplissage pour le traitement d'un choc hypovolémique associé aux crises abdominales, et un traitement antalgique pour la douleur. Compte tenu du fait que les patients admis en réanimation sont perfusés, l'utilisation de concentré de C1-INH semble être donc plus logique, compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse. Cependant, l'icatibant s'administre par voie sous-cutanée. Cette différence dans l'utilisation ne semble pas justifiée au vu de l'efficacité des 2 traitements dans les études d'efficacité(9,46). L'utilisation de corticoïdes était associée à une probabilité 7 fois plus importante d'admission en réanimation. Son administration aux patients des services d'urgence semble habituelle(46) compte tenu de la fréquence élevée d'AE histaminique. Cette première étape semble logique, compte tenu de l'incertitude diagnostique, mais les corticoïdes sont inefficaces et d'utilisation inappropriée dans les AE bradykiniques et peuvent retarder la prise en charge spécifique. Ce retard pourrait expliquer la probabilité plus élevée d'admission en réanimation mais cela n'a pas pu être exploré compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. L'accès précoce à un traitement spécifique est un challenge pour la médecine d'urgence hospitalière et pré-hospitalière. Il doit être immédiatement disponible puisqu'il peut être salvateur. Les AE associés aux IEC ne sont pas des facteurs de risque indépendant pour l'admission en réanimation, même si la plupart des admissions étaient secondaires à des AE associés aux IEC. La fréquente atteinte des voies aériennes supérieures dans ces cas (56% de notre étude) peut expliquer l'admission en réanimation (1,14,22,27).

Les crises touchant les voies aériennes supérieures (atteinte laryngée et/ou macroglossie) étaient associées à une probabilité 8 fois plus importante d'admission en réanimation [OR = 8.4 (1.2-48.5)]. La présence de ces facteurs prédit une évolution clinique et l'admission en réanimation. Ce n'est pas un résultat inattendu puisque nous avons déjà démontré que l'atteinte laryngée augmentait la probabilité de recours aux urgences hospitalières(40), impliquant une probabilité élevée d'admission en réanimation et de morbi-mortalité.

L'atteinte laryngée était présente dans 77% des crises aiguës conduisant en réanimation. Cette incidence était de 56% pour les AE secondaires aux IEC, ce qui est dans l'intervalle haut

des études rétrospectives récemment publiées (2-59%) (1,14,22,27), et de 34% pour les crises aiguës d'AEH, ce qui est largement au dessus des 4% d'une large étude prospective récemment rapportée(12). Cependant, notre étude sélectionne les patients avec l'atteinte la plus grave. Les AE secondaires aux IEC atteignent les voies aériennes supérieures à une fréquence élevée. La nécessité de protection des voies aériennes supérieures dans les AE associés aux IEC est également supérieure à celle rapportée dans les études (2-7%) (1,14,22,27). Ces études décrivent des patients des urgences. Notre étude a sélectionné des patients des urgences et qui ont été au moins une fois en réanimation. Ainsi, les patients sélectionnés avaient une atteinte plus sévère. Nous avons décrit un décès par asphyxie. Au moment de la crise nécessitant l'admission en réanimation, le patient n'avait pas de traitement prophylactique au long terme. De plus, le traitement spécifique d'urgence a été délivré trop tardivement. L'œdème laryngé chez les patients présentant un AE bradykinique doit être un signal d'alarme puisqu'il peut entraîner le décès(11). Dans cette étude, le diagnostic augmente la prise en charge thérapeutique même si l'accès au traitement spécifique est un challenge pour la médecine d'urgence(41).

L'incidence de la macroglossie chez nos patients (69% des patients) avec un AE secondaire aux IEC était également dans l'intervalle haut des précédentes études (22-52%) compte tenu de la fréquence élevée des AE associés aux IEC(1,14,22,27). La macroglossie est une atteinte typique des AE associés aux IEC. Elle peut être complète ou atteindre l'hémilangue. Si elle n'est pas traitée, la macroglossie peut nécessiter une intubation afin d'éviter le décès par obstruction mécanique des voies aériennes supérieures (28).

Les crises abdominales sont survenues dans 15% de l'ensemble des crises. Ces crises peuvent aboutir à une défaillance hémodynamique, présente dans 1% de nos crises comparée à l'incidence rapportée de 4% des crises d'AEH(6).

Les traitements spécifiques appropriés des AE bradykiniques (concentré de C1-INH ou icatibant) ont été administrés dans 28 (72%) crises conduisant à une admission en réanimation. Toutefois, ces traitements avaient été administrés avant l'admission en réanimation dans seulement la moitié des crises. L'atteinte de la face devrait être traitée pour éviter une évolution défavorable et une admission en réanimation. Les autres critères cliniques pour traiter une crise sont l'atteinte des voies aériennes supérieures et les crises douloureuses abdominales. La prise en charge précoce doit être améliorée avec une meilleure disponibilité des traitements spécifiques(41,47).

Nous notons plusieurs limites à notre étude. Cette dernière était rétrospective et avec un nombre de patient de petit nombre. Même si les données ont été recueillies de manière

standardisée, un certain nombre de facteurs, tels que les intervalles de temps de prise en charge, n'ont pas pu être documentés.

En conclusion, nous avons montré que les facteurs associés à une admission en réanimation chez les patients qui ont présentés une crise aiguë d'AE bradykinique étaient l'atteinte des voies aériennes supérieures (œdème laryngé et/ou macroglossie). L'utilisation des corticoïdes, qui est un traitement inefficace, est aussi un facteur pour l'admission en réanimation. Son administration aux urgences est habituelle compte tenu de la fréquence élevée des AE histaminiques. La résistance au traitement corticoïde doit orienter vers le diagnostic d'AE bradykinique. La présence d'un de ces facteurs doit être un signal d'alarme indiquant que la crise peut être sévère. Quand un patient se présente avec un œdème laryngé, l'interrogatoire recherche la prise d'un IEC. Le nombre élevé d'AE aux urgences souligne la nécessité d'une efficacité diagnostique, notamment des AE secondaire aux IEC. Le nombre limité de patients traités avant l'admission en réanimation souligne le besoin d'une administration précoce des thérapeutiques spécifiques.

Article 1.

Bradykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study

Nicolas JAVAUD, Bernard FLOCCARD, Florian GONTIER, Frédéric LAPOSTOLLE,
Isabelle BOCCON-GIBOD, Ludovic MARTIN, Stéphanie AMARGER, Abdalia
BOUMEDIENNE, Marouane BOUBAYA, Pierre ASFAR, Brigitte COPPERE, Yann
OLLIVIER, Laurence BOUILLET, Frédéric ADNET, Olivier FAIN

Eur J Emerg Med 2015 ; [Epub ahead of print]

Bradykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study

Nicolas Javaud^{a,c}, Bernard Floccard^e, Florian Gontier^a, Frédéric Lapostolle^c, Isabelle Boccon-Gibod^g, Ludovic Martin^h, Stéphanie Amarger^j, Abdalia Boumedienne^k, Marouane Boubaya^d, Pierre Asfarⁱ, Brigitte Coppere^f, Yann Ollivier^l, Laurence Bouillet^g, Frédéric Adnet^{a,c} and Olivier Fain^b

Objective Bradykinin-mediated angioedema is characterized by transient attacks of localized edema of subcutaneous or submucosal tissues and can be life-threatening when involving the upper airways. The aim of this study was to determine the features of acute attacks that might be associated with admission to an ICU.

Patients and methods We carried out a retrospective, multicenter, observational study in consecutive patients attending one of six reference centers in France for acute bradykinin-mediated angioedema attacks. Patients had been hospitalized for an acute episode at least once previously. Acute attacks requiring ICU admission were compared with acute attacks that had not required ICU admission.

Results Overall, 118 acute attacks in 31 patients were analyzed (10 patients with hereditary angioedema, 19 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema, and two patients with acquired C1-inhibitor deficiency angioedema). In multivariate analysis, upper airway involvement, corticosteroid, and C1-inhibitor concentrate administration were associated with ICU admission. Seven episodes (18%) needed airway protection. The evolution was favorable in 38 of 39 attacks warranting ICU admission: patients were able to get out of the service (mean ICU stay 4 ± 5 days). One death was observed by asphyxiation because of laryngeal swelling.

Conclusion Upper airway involvement is an independent risk factor for ICU admission. Corticosteroid use, which is an

ineffective treatment, and C1-inhibitor concentrate use are factors for ICU admission. The presence of upper airway involvement should be a warning signal that the attack may be severe. *European Journal of Emergency Medicine* 00:000–000 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

European Journal of Emergency Medicine 2015, 00:000–000

Keywords: ACE-I angioedema, angioedema, hereditary angioedema, laryngeal edema

^aEmergency Department, ^bInternal Medicine, Reference Center for Angioedema (CRéAk), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean Verdier, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris Bondy, ^cSAMU-SMUR 93, ^dClinical Research Department, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris Bobigny, ^eDepartment of Anesthesiology and Intensive care Unit, ^fInternal Medicine, Reference Center for Angioedema (CRéAk), Hôpital Edouard-Herriot, Hospices civils de Lyon, ^gInternal Medicine, Reference Center for Angioedema (CRéAk), CHU de Grenoble, Grenoble, ^hDepartment of Dermatology, ⁱIntensive Care Unit, Reference Center for Angioedema (CRéAk), U NAM Université, Hôpital d'Angers, Cedex, ^jDepartment of Dermatology, Reference Center for Angioedema (CRéAk), CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, ^kInternal Medicine, Centre Hospitalier du Centre de Bretagne, Pontivy and ^lService de Internal Medicine, CHU de Caen, Caen, France

Correspondence to Nicolas Javaud, MD, MS, Service des Urgences, Hôpital Jean Verdier, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean Verdier, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris, 13 Avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy Cedex, France
Tel: + 33 1 4802 6534; fax: + 33 1 4802 6361; e-mail: nicolas.javaud@jvr.aphp.fr

Received 5 October 2014 Accepted 16 January 2015

Introduction

Bradykinin-mediated angioedema (BK-AE) is characterized by transient attacks of localized edema of subcutaneous or submucosal tissues [1–3]. It can be life-threatening when it involves the upper airways. Hereditary angioedema (HAE) may be associated with C1-inhibitor (C1-inh) deficiency (type I and II) or not (HAE with normal C1-inh) [4]. Acquired angioedema (AE) is either drug-induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) or because of C1-inh deficiency [5,6]. In the absence of emergency-specific treatment to BK-AE, the mortality rate of laryngeal edema is 25% [7]. Painful abdominal attacks can also be severe when they cause bowel subocclusion or, less commonly, hypovolemic shock [8,9]. Management of severe

0969-9546 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

BK-AE attacks (abdominal, face, or upper airways) requires early administration of either icatibant or C1-inh concentrate [4,10,11].

Acute attacks may prompt admission to an ICU for treatment and surveillance, as observed in 5% of HAE and in 11% of ACE-I AE in two retrospective studies [1,2]. The aim of the present study was to determine the features of acute attacks that are associated with ICU admission.

Patients and methods

Patients and setting

This was a retrospective study of consecutive BK-AE patients who attended one of six reference centers for

DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000252

BK-AE in France between January 2002 and January 2012 (Bondy, Lyon, Grenoble, Angers, Clermont-Ferrand, and Caen). Our study complies with STROBE guidelines for observational studies [12].

Inclusion criteria were documented HAE [4,11,13,14] (type I, II, or with normal C1-inh), ACE-I-induced AE [5,15] or AE because of acquired C1-inh deficiency [3,6]. Patients were followed in reference centers of the study. At least one crisis led in ICU. The only noninclusion criterion was age younger than 18 years. The study protocol was approved by the ethics committee. No consent was needed in accordance with French law.

Data collection and analysis

A physician with experience in BK-AE, but unaware of the study objective, was in charge of retrospective patient inclusion. He gathered the following data: (i) clinical data: sex, age, AE type, personal and family medical history of AE, attack frequency and sites (abdomen, face, larynx), any long-term treatment, and treatment administered for attack; (ii) biological data: antigenic and functional levels of C1-inh, C4, and C1q; and (iii) genetic data: mutations of the *SERPING1* gene for types I and II HAE and mutation of the *F12* gene for HAE with normal C1-inh. The principal investigator verified the database.

Acute attacks requiring ICU admission were compared with acute attacks not requiring ICU admission.

Statistical analyses

Quantitative variables are described as medians with interquartile ranges (IQRs) and categorical data as numbers with percentages. Variables associated with ICU admission were identified using a logistic regression model. This logistic regression model based on generalized estimating equations was used to account for patients who had multiple attendances. A stepwise multivariate analysis was carried out with sex, age, type of attack, and treatment as candidate variables. All tests were two-sided. A *P* value less than 0.05 was considered significant. We used R statistical software (version 2.15.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics

A total of 118 attacks in 31 patients were analyzed, of which 39 (33%) resulted in ICU admission. Patient characteristics are presented in Table 1. There were 16 men and 15 women. Patients admitted to the ICU with ACE-I-induced AE were significantly older than those with HAE [median age: 74 (IQR 63–76) vs. 34 (IQR 30–38) years; *P* < 0.001]. Patients with acquired C1-inh deficiency were also older than those with HAE. This difference was not significant [76 (71–81) vs. 34 (30–38) years; *P* = 0.06].

Table 1 Patient characteristics

	Patients (n= 31)
Male [n (%)]	16 (52)
Median age (IQR) (years)	66 (40–76)
Type of angioedema [n (%)]	
Hereditary type I	5 (16)
Hereditary type II	3 (10)
Hereditary type III	2 (6)
Acquired C1-inh deficiency	2 (6)
Drug-induced (ACE inhibitor)	19 (62)
Long-term treatment [n (%)]	
Danazol	6 (19)
Tranexamic acid	3 (10)
C1-inh concentrate	0 (0)

ACE, angiotensin-converting enzyme; C1-inh, C1-inhibitor; IQR, interquartile range.

Nineteen patients had ACE-I-induced AE because of one of the following drugs: perindopril (*n* = 11), ramipril (*n* = 2), enalapril (*n* = 2), benazepril (*n* = 2), trandolapril (*n* = 1), and lisinopril (*n* = 1). The median interval between the start of treatment and the first AE attack was 3 months (IQR 2.5–32.5). The attacks before the diagnosis did not require hospitalization.

Ten patients had HAE. Patients with HAE with normal C1-inh had a mutation of the *F12* gene. Patients with acquired C1-inh AE had a non-Hodgkin's lymphoma. A large majority of patients with HAE were on danazol or tranexamic acid at the time of ICU admission. No patient with HAE was receiving C1-inh prophylaxis.

Acute attacks and intensive care unit admission

In univariate analysis, ICU admission was significantly more likely in patients with ACE-I-induced AE attacks [odds ratio (OR) = 4.98], but significantly less likely in patients with acquired C1-inh deficiency (OR = 0.15) (Table 2). ICU admission was less likely in cases of acute HAE attacks, but not significantly so (OR = 0.58). ICU admission was significantly more likely for upper airway attacks (OR = 20.6), but not for abdominal (OR = 1.35) or facial (OR = 1.80) attacks.

Laryngeal involvement was present in 30/39 (77%) acute attacks, which prompted ICU admission (Table 2). Laryngeal involvement was present in 20/36 (56%) of ACE-I-induced attacks and in 20/59 (34%) of attacks in HAE patients (Table 2). Macroglossia was present in 25/36 (69%) of ACE-I-induced attacks. Seven of the 30 (23%) laryngeal attacks prompting ICU admission required airway protection [orotracheal intubation (*n* = 2), tracheotomy (*n* = 3), or intubation, followed by tracheotomy (*n* = 2) because of a long ventilator weaning for aspiration pneumonia]. Five of the attacks with airway protection were because of ACE-I. Involvement of the face was present in 16/39 (41%) acute attacks, prompting ICU admission. Twenty-two attacks prompting ICU admission were multisites. Laryngeal involvement was present in 16/22 (77%) of multisite attacks and in 13/17 (77%) of unisite attacks.

Table 2 Intensive care unit admission according to type of angioedema, attack, and treatment

	ICU admission (39 attacks)	No ICU admission (79 attacks)	Odds ratio* (95% CI)	P value
Type of angioedema [n (%)]				
Hereditary	16 (41)	43 (54)	0.58 (0.14–2.48)	0.46
C1-inh deficiency	2 (5)	23 (27)	0.15 (0.03–0.70)	0.015
ACE-I-induced	21 (54)	15 (19)	4.98 (1.57–15.81)	0.006
Type of attack [n (%)]				
Abdomen	7 (18)	11 (14)	1.35 (0.41–4.51)	0.62
Face	16 (41)	22 (28)	1.80 (0.63–5.15)	0.27
Upper airways	30 (77)	11 (14)	20.60 (4.81–88.30)	< 0.001
Larynx	30 (77)	10 (13)	23.00 (6.01–86.79)	< 0.001
Tongue	23 (59)	7 (9)	14.79 (3.54–61.70)	< 0.001
Soft palate	8 (21)	0	—	< 0.001
Uvula	10 (26)	1 (1)	26.90 (3.80–190.30)	< 0.001
Extremities	12 (31)	38 (48)	0.46 (0.15–1.46)	0.19
Treatment [n (%)]				
C1-inh concentrate	13 (33)	9 (11)	3.89 (1.76–8.58)	< 0.001
Icatibant	18 (46)	4 (5)	16.10 (3.73–69.20)	< 0.001
Tranexamic acid	16 (41)	18 (23)	2.45 (0.66–9.14)	0.18
Corticosteroids	25 (64)	8 (10)	19.90 (3.36–118.0)	< 0.001
Antihistamines	15 (38)	7 (9)	7.69 (1.68–35.20)	0.008
Adrenalin	13 (33)	3 (4)	12.80 (1.18–139.00)	0.035

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; C1-inh, C1-inhibitor; CI, confidence interval.

*Logistic regression.

Administration of BK-AE-specific treatments (C1-inh concentrate or icatibant) for severe attacks of the face, abdominal, or upper airways, as well as of unspecific treatments (corticosteroids, antihistamines, and epinephrine) was significantly more common in the case of attacks warranting ICU admission (Table 2). Specific treatment (icatibant or C1-inh concentrate) was used in 41 (35%) attacks. This treatment was administered in 28/41 (72%) cases either in the ICU (14 cases) or before admission to the ICU (10 in the ED and four in the ambulance), and in 13/41 (16%) cases not requiring ICU admission ($P < 0.001$). Fresh-frozen plasma was not used to treat attacks in French centers. The course of the attacks was favorable in 38 of the 39 attacks prompting ICU admission, with a mean ICU stay of 4 ± 5 days. A patient with HAE died on day 8 in the ICU after an anoxic brain injury secondary to asphyxiation from laryngeal involvement.

In a multivariate logistic regression model, upper airway involvement and C1-inh concentrate use were associated independently with an eight-fold higher likelihood of admission to the ICU, and corticosteroid use was associated with a seven-fold higher likelihood (Table 3). Acquired C1-inh deficiency was associated with a five-fold lower likelihood.

Discussion

The main independent risk factors associated with ICU admission for a BK-AE attack were upper airway involvement as well as treatment by corticosteroids. Administration of C1-inh concentrate was associated with an eight-fold higher likelihood of ICU admission than icatibant, probably because it is a marker of attack severity. Indeed, attacks hospitalized in ICU required peripheral venous access for the emergency symptomatic treatment. It can include hypnotic and paralytic drug for

Table 3 Independent factors associated with intensive care unit admission according to a multivariate logistic regression analysis

	Odds ratio (95% CI)	P value
Type of angioedema [n (%)]		
Acquired C1-inh deficiency	0.2 (0.1–0.5)	0.002
Type of attack [n (%)]		
Upper airways	8.4 (1.2–48.6)	0.02
Treatment [n (%)]		
C1-inh concentrate	8.4 (1.2–48.5)	0.03
Corticosteroids	6.9 (1.3–37.5)	0.023

C1-inh, C1-inhibitor; CI, confidence interval.

airway protection, resuscitation fluids for hypovolemic shock associated with abdominal attacks, and analgesic use for pain. Given the fact that the ICU patients are perfused, C1-inh concentrate use seems to be more logical, given its intravenous route of administration. Icatibant is administered subcutaneously. However, this difference in use does not seem justified, given the effectiveness of two treatments in efficacy studies [10,16]. Corticosteroid use was associated with a seven-fold higher likelihood of ICU admission. Its administration in the ED to patients with AE is usual [16] because of the high frequency of histaminic AE. This first step is logical, given the diagnostic uncertainty, but corticosteroids are ineffective and inappropriate in BK-AE and can delay specific management [11]. This delay may explain the higher likelihood of ICU admission, but this has not been investigated. Early access to specific treatments is a challenge for emergency (pre-hospital and intrahospital) medicine. It must be readily available as early treatment can be life saving. ACE-I-induced attacks were not an independent risk factor for ICU admission, even though most ICU admissions were prompted by ACE-I-induced attacks. The frequent upper airway involvement in these cases (56% in our study) can explain ICU admission [1,5,17,18].

Attack of the upper airways (laryngeal swelling and/or macroglossia) was associated with an eight-fold higher likelihood of ICU admission [OR=8.4 (1.2–48.5)]. The presence of these factors predicts clinical course and ICU admission. This was not an unexpected result as we have already shown that laryngeal swelling increases the likelihood of a visit to a hospital ED [19], implying a higher probability of ICU admission and of morbidity and mortality.

Laryngeal swelling was present in 77% of acute attacks, prompting ICU admission. The incidence was 56% for ACE-I-induced attacks (whether prompting ICU admission or not), which is at the higher end of the published range in recent retrospective studies (2–59%) [1,17,18,20], and 34% for HAE attacks, which is well above the 4% reported in a large-scale prospective study [21]. However, our study selected patients with more severe involvement. ACE-I AE involves upper airways in a high frequency. ACE-I AE is a risk factor for ICU admission. The need for airway protection for laryngeal swelling in ACE-I-induced attacks was also higher than reported so far (2–7%) [2]. These previous studies described patients of the ED. Our study selected patients in the ED and those who go at least once to ICU. Thus, they selected patients with less severe involvement. We encountered one fatality from asphyxiation. At the time of attack requiring ICU hospitalization, the patient had received no long-term treatment. In addition, the emergency-specific treatment was delivered too late. Laryngeal swelling in BK-AE patients must be a warning signal because it can cause death [22]. In this study, the diagnosis improves the therapeutic management even if access to specific treatment is a challenge for the patients [22].

The incidence of macroglossia in our patients (69% of patients) with ACE-I-induced attacks was also higher than reported so far (22–52%) because of the high frequency of ACE-I AE in our study [1,17,18,20]. Macroglossia is a typical involvement of the ACE-I AE. It can be complete or may involve a hemitongue. If untreated, macroglossia can impede intubation and lead to death by mechanical obstruction of the upper airways [23].

Abdominal attacks accounted for 15% of all attacks. Such attacks resulted in hemodynamic failure only in the case of 1% of attacks compared with a reported incidence of 4% of attacks in HAE patients [8].

Appropriate specific treatment for BK-AE (C1-inh concentrate or icatibant) was administered for 28 (72%) attacks prompting ICU admission, but the treatment was administered before ICU admission in only half of these attacks. The involvement of the face should be treated to avoid an unfavorable course and ICU admission. Other clinical criteria to treat an attack are an involvement of the upper airway and/or abdominal attacks. Early management thus needs to be improved, with better availability of specific treatments [24].

Limitations

The main limitations of our study were its retrospective design and small patient numbers. Even though data collection was standardized, a certain number of factors, such as time to attacks management, were not documented.

Conclusion

Factors associated with ICU admission in patients who had already been admitted at least once to an ICU for an acute episode of BK-AE were upper airway attack (laryngeal swelling and/or macroglossia). Corticosteroid use, which is an ineffective treatment, is also a factor for ICU admission. Its administration in the ED to patients with AE is usual because of the high frequency of histaminic AE. Resistance to corticosteroid treatment is directed towards the diagnosis of BK-AE. The presence of any of these factors should be a warning signal that the attack may be severe. When a patient presents with laryngeal edema, examination research an ACE-I. The high number of AE in emergency conditions emphasizes the need for an effective diagnosis of ACE-I AE. The limited number of patients treated before ICU admission emphasizes the need for early administration of the appropriate therapy.

Acknowledgements

Conflicts of interest

Olivier Fain, Laurence Bouillet, Ludovic Martin, Bernard Floccard, Isabelle Boccon-Gibod are the board members of Shire, CSL Berhing, and Viropharma. For the remaining authors there are no conflicts of interest.

References

- Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; **100**:327–332.
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; **163**:1229–1235.
- Frémeaux-Bacchi V, Guinnee MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Bibuin J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med* 2002; **113**:194–199.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; **6**:24.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; **164**:910–913.
- Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**:274–281.
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:349–354.
- Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**:619–627.
- Guichon C, Floccard B, Coppere B, Hautin E, Bages-Limoges F, Rouviere O, et al. One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med* 2011; **37**:1227–1228.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; **67**:147–157.

- 11 Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; **359**:1027–1036.
- 12 Vandendriessche JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al.* STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; **4**:e297.
- 13 Cichon S, Martin L, Hennies HC, Munnich F, Van Driessche K, Karpushova A, *et al.* Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006; **79**:1098–1104.
- 14 Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouot C, Cesbron JY, *et al.* Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010; **65**:1331–1336.
- 15 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* 2013; **34**:209–213.
- 16 Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, *et al.* Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med* 2014; **9**:85–92.
- 17 Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo CA Jr, Reshef A, Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; **103**:502–507.
- 18 Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 2012; **109**:774–775.
- 19 Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, *et al.* Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med* 2013; **31**:124–129.
- 20 Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, Levy E. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005; **165**:1637–1642.
- 21 Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, *et al.* C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks – final results of the IMPACT.2 study. *Allergy* 2011; **66**:1604–1611.
- 22 Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:692–697.
- 23 Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; **46**:1239–1243.
- 24 Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, Dubrel M, Adnet F, Fain O. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 2013; **20**:291–292.

Problématique 2

Comparaison de la sévérité des crises des angioedèmes bradykiniques :
angioedèmes associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
et angioedème héréditaire

Justification scientifique

Similairement aux AEH, les AE associés aux IEC sont médiés par la bradykinine(48,49). Contrairement au diagnostic des AE d'origine allergique, le diagnostic d'AE associé aux IEC est souvent retardé, probablement en partie du fait du temps écoulé avant l'apparition de l'AE(50). Un long intervalle (en moyenne 10 ans) entre le début des symptômes et le diagnostic est ainsi observé chez les patients avec un AEH(10). Dans ces 2 formes, les symptômes surviennent à intervalle régulier malgré la présence constante du facteur causal, à savoir l'exposition au médicament dans la première forme et le déficit en C1-INH dans la dernière forme(14). Les crises sont traitées par l'administration précoce d'icatibant, un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine ou par du concentré de C1-INH dans les AE secondaires aux IEC et dans les AEH(12,13,34,51). Actuellement, il n'y a pas de traitement standard dans les AE secondaires aux IEC et dans les AEH à C1-INH normal (sans mutation du gène qui code pour le facteur 12), bien que plusieurs séries de cas ont décrits l'efficacité d'utilisation hors « Autorisation de Mise sur le Marché » (AMM) d'icatibant et de concentré de C1-INH(37,51).

Plusieurs études rétrospectives ont suggérées des différences dans la présentation clinique des AE secondaires aux IEC et celle des AEH. Les AE associés aux IEC touchent principalement la face et les voies aériennes supérieures ; il y a peu de cas rapportant des douleurs abdominales(1,14,22,52,53). Les AEH montre une prédominance de crises douloureuses abdominales et périphériques, bien que la face et les voies aériennes supérieures peuvent également être touchées(54). De plus, comprendre les différences dans la présentation clinique entre ces 2 formes principales d'AE est particulièrement important pour les patients vus aux urgences.

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude rétrospective est de comparer les caractéristiques cliniques et la sévérité associée à ces 2 populations d'AE.

2. MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

L'étude était observationnelle rétrospective monocentrique. Tous les patients consécutifs qui présentaient un AE associé aux IEC ou un AEH qui consultaient notre centre de référence pour la prise en charge des AE à kinines entre 2002 et 2012 ont été identifiés en menant une

analyse rétrospective des dossiers. Notre étude respecte les recommandations STROBE pour le report des études observationnelles(43). Tous les patients avec un AE bradykinique suspecté (c'est à dire, non inflammatoire, limité, durant plus de 12 heures, un œdème récurrent sous-cutané ou sous-muqueux touchant la face, la langue, la gorge et les extrémités en l'absence d'urticaire et de prurit) ont été revus.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic documenté d'AE secondaire aux IEC ou d'AEH (type I, II). Les patients étaient inclus dans l'étude dès leur première visite au centre. Les définitions d'AE sont données dans le **tableau 1**(13,22,35,44,51,55).

Table 1. Définitions

Forme d'AE	Définition utilisée
AEH ^{4, 7-8}	Œdèmes récurrents sans réponse aux corticoïdes et aux anti-histaminiques, chez un patient avec une histoire familiale d'AE
Type I	Niveau pondéral et fonctionnel diminué de C1-INH
Type II	Niveau pondéral normal et fonctionnel diminué de C1-INH
Avec C1-INH normal ^{17-18, 20}	Niveau pondéral et fonctionnel normal de C1-INH, réponse à l'acide tranexamique, avec mutation du gène et/ou histoire familiale d'AE ("HAE unknown" si pas de mutation du gène <i>F12</i>)
Déficit acquis en C1-INH ¹⁹	Niveaux diminués de C1-INH et C1q avec auto-anticorps contre le C1-INH, soit présent (Type II) ou absent (Type 1), sans histoire familiale d'AE
AE médicamenteux ^{5, 21}	AE induit par les IEC : patient recevant un traitement IEC et ne présentant pas d'autres causes évidentes d'AE.

AEH, angiodème héréditaire ; C1-INH, C1 inhibiteur ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Critères de non inclusion :

Les critères d'exclusion étaient un diagnostic documenté d'AE d'un autre type : (1) AE allergique associé à un facteur spécifique, (2) AE du à une maladie auto-immune, (3) AE secondaire à un déficit acquis en C1-INH, (4) AE induit par les anti-inflammatoires non

stéroïdiens (AINS) qui ne sont pas médiés par la bradykinine, (5) AE secondaire aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), (6) AEH à C1-INH normal, et (7) AE idiopathique histaminergique (c'est à dire répondant aux antihistaminiques) ou non histaminergique (c'est à dire ne répondant pas aux antihistaminiques) chez des patients avec des niveaux (pondéral et fonctionnel) normaux de C1-INH, sans histoire familiale d'AE et sans mutation sur le gène qui code pour le facteur 12.

Données recueillies

Un médecin entraîné (SC) au diagnostic d'AE bradykinique était en charge de l'inclusion des patients. Il a revu l'ensemble des dossiers des patients, sans connaître l'objectif de l'étude et a collecté : (1) les données cliniques : sexe, âge médian, classification de l'angioedème (héréditaire type I, II ou III, d'origine médicamenteuse), histoire clinique et familiale de l'angioedème, fréquence et sites des crises aiguës (abdominales, de la face ou laryngée), (2) les données biologiques : niveaux antigéniques et fonctionnels de C1-INH, C4 et C1q, (3) les données génétiques : mutations des gènes *SERPING1* et *F12*. La collection et la saisie des données ont été réalisées à l'aveugle de l'hypothèse testée. L'investigateur principal (NJ) a vérifié la base de données.

Une crise grave était définie par une douleur abdominale avec un score de douleur > 5 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) et/ou un œdème de la face et/ou un œdème laryngé(13). Un recours aux urgences était défini comme une visite durant moins de 24 heures sans admission. Un œdème du larynx était défini par une dysphonie et/ou une dysphagie et/ou une dyspnée laryngée.

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile) pour les variables quantitatives et en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives. Les caractéristiques des patients ont été testées par un test du chi-2 pour les paramètres qualitatifs et un test de Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs. Les caractéristiques des crises ont été analysées à l'aide de la régression logistique utilisant des équations d'estimation généralisées en raison des données corrélées (dues à la présence de plusieurs crises chez un même patient). Le modèle multivarié final a été sélectionné par une sélection de variables pas-à-pas ascendante. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ est considérée statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel R 2.15.1.

Cette étude était hors champ de la loi Huriet et n'a pas nécessité le recueil d'un consentement éclairé du patient. Aucune modification de la prise en charge médicale habituelle n'était imposée. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) Ile de France 10.

3. RESULTATS

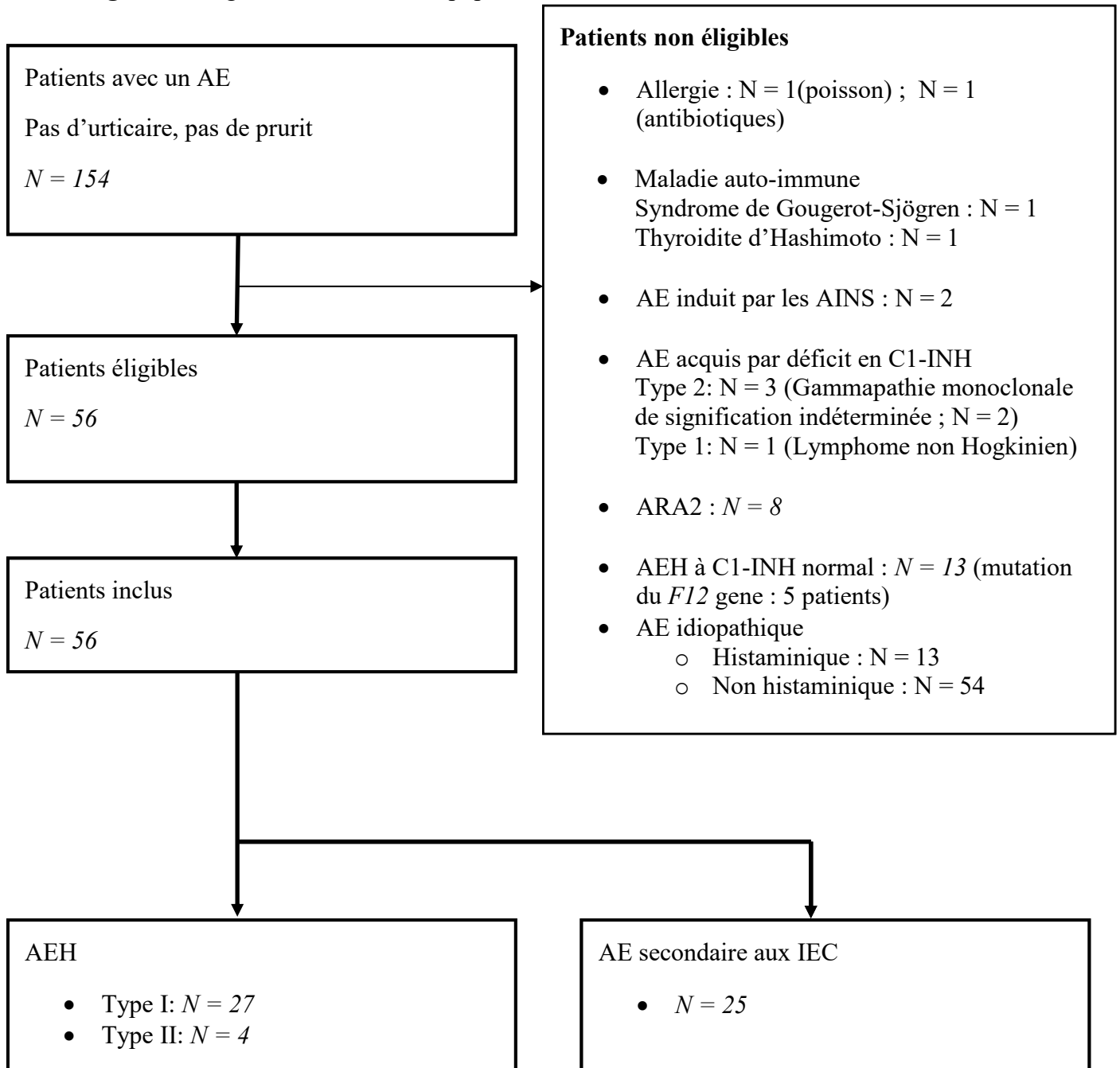
Caractéristiques démographiques

Un total de 154 patients consécutifs s'est présenté aux urgences avec un AE sans urticaire ou prurit ; 98/154 patients étaient exclus pour des raisons montrées dans la figure. Cinquante-six patients, incluant 25 patients présentant un AE secondaire aux IEC et 31 patients atteints d'AEH ont été étudiés (Figure). La cohorte étudiée incluait 24 (43%) hommes. Les patients avec un AE associé aux IEC étaient significativement plus âgés que les patients atteints d'AEH [67 (58-72) vs. 39 (25-56) ; $p < 0.001$].

Une histoire familiale d'AE était présente chez 25/31 (81%) patients atteints de type I et type II. L'analyse génétique a confirmé le diagnostic chez les patients sans histoire familiale d'AE. Vingt-trois (92%) patients avec un AE associé aux IEC et 18 (58%) patients atteints d'AEH ont eu recours aux urgences pour une crise d'AE ($p = 0.03$). Un total de 31 patients issus de 22 familles atteintes d'AEH ont été évalués.

Les caractéristiques des 25 patients avec un AE associé aux IEC sont données dans le **tableau 2**. Cinq (20%) patients étaient d'origine africaine. Tous les patients présentant un AE associé aux IEC ont eu un dosage du C1-INH pondéral et de son activité fonctionnelle. Ces dosages étaient normaux.

Figure 1: Diagramme de flux de la population



AE : angioedème; AEH : Angioedème héréditaire ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoire non-steroidien ; C1-INH: C1-inhibiteur ; ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients sous IEC

	Patients
Patients, n	25
Médicaments, n (%)	
ramipril	9 (36)
enalapril	6 (24)
peridopril	6 (24)
lisinopril	2 (8)
captopril	1 (4)
quinapril	1 (4)
Indication, n (%)	
Hypertension	19 (76)
Cardiopathie ischémique avec HTA	3 (12)
Cardiopathie ischémique sans HTA	1 (4)
Maladie rénale	2 (8)
Intervalle médian (25-75 percentiles) (mois)	
Début du traitement – 1 ^{ère} crise	8 (1-13)
1 ^{ère} crise – diagnostic	1.6 (0.8-4.5)
Nombre médian de crises / patient avant le diagnostic (25-75 percentiles)	2 (1-2)
Protection des voies aériennes, n (%)	
Intubation	1 (4)
Trachéotomie	2 (8)

n, nombre de patients

Description, traitement et suivi des crises

Cinquante-six patients ont présenté 534 crises d'AE. Quarante huit crises sont survenues chez les patients avec un AE associé aux IEC tandis que 486 crises sont survenues chez les patients atteints d'AEH. La distribution de la localisation des crises était quasiment constante chez les patients. Les crises étaient sévères dans 67% des cas (359/534) (**tableau 3**). Les crises sévères étaient plus fréquentes chez les patients avec un AE secondaire aux IEC que chez les patients atteints d'AEH. L'œdème laryngé survenait dans 44% (21/48) des crises aiguës et dans 52% (13/25) des patients avec un AE secondaire aux IEC (**tableau 3**). L'œdème laryngé et l'œdème de la face étaient plus fréquents chez les patients avec un AE secondaire aux IEC que chez les patients avec un AEH ($p < 0.001$ et $p < 0.001$, respectivement). Inversement, les crises aiguës douloureuses abdominales sont survenues chez des patients avec un AEH.

	Patients			Crises			
	AE IEC n = 25	AEH n = 31	p	AE IEC n = 48	AEH n = 486	Odds ratio (95% CI)	P
Type des crises. n (%)							
Sévère	21 (84)	28 (90)	0.85	48 (100)	311 (64)	-	-
Abdominale	0 (0)	24 (77)	< 0.001	0 (0)	238 (49)	-	-
Face	23 (92)	16 (52)	0.17	41 (85)	67 (14)	36.6 (8.0-168.0)	< 0.001
Langue	14 (56)	5 (16)	0.03	24 (50)	14 (3)	33.7 (7.4-153.0)	< 0.001
Lèvres	16 (64)	11 (35)	0.21	32 (67)	40 (8)	22.3 (6.9-72.0)	< 0.001
Paupières	2 (8)	9 (29)	0.10	2 (4)	19 (4)	1.1 (0.21-5.4)	0.94
Joues	11 (44)	11 (35)	0.67	19 (40)	37 (7)	8.7 (2.6-28.6)	< 0.001
Larynx	13 (52)	11 (35)	0.16	21 (44)	26 (5)	13.8 (4.1-46.7)	< 0.001
Extrémités	2 (8)	25 (81)	< 0.001	2 (4)	267 (55)	0.04 (0.01-0.18)	< 0.001

Tableau 3. Caractéristiques des crises

AE, Angioœdème ; IEC, Inhibiteur de l'enzyme de conversion

En analyse multivariée, les facteurs associés à une crise aiguë d'AE secondaire aux IEC sont l'œdème de la langue [odds ratio (OR), 8.70 (intervalle de confiance à 95% (IC), 1.04-73.7), p = 0.04], œdème des lèvres [OR, 20.40 (IC95%, 4.90-84.20), p<0.001] et œdème laryngé [OR, 7.5 (IC95%, 1.20-48.30), p = 0.03].

Le traitement administré pour les 534 crises est indiqué dans le **tableau 4**. Parmi les 359 crises sévères, seulement 27% (13/48) des crises d'AE associé aux IEC et 28% (88/311) des crises d'AEH ont reçu un traitement spécifique (**tableau 4**). Trois patients (12%) ont nécessité une protection des voies aériennes supérieures par intubation orotrachéale ou trachéotomie. Aucun des patients intubés n'avait reçu de traitement spécifique. Tous les patients avec un AE secondaire aux IEC ont stoppé le traitement IEC après le diagnostic d'AE secondaire aux IEC. Deux patients, qui n'étaient pas porteurs de la mutation SERPING 1 pourvoyeuse du déficit en C1-INH, ont eu une récurrence de crise après l'arrêt du traitement IEC.

Table 4. Treatments for 534 attacks in 56 patients

	ACE-I AE (n = 48)	HAE (n = 486)	Odds ratio (95% CI)	p
Treatments, n (%)				
C1-INH concentrate	4 (8)	51 (10)	0.77 (0.23-2.5)	0.67
Icatibant	9 (19)	33 (7)	3.2 (1.1-9.4)	0.04
Tranexamic acid	10 (21)	225 (46)	0.31 (0.10-0.95)	0.04
Corticosteroids	45 (94)	59 (12)	88.0 (23.4-331.0)	< 0.001
Antihistamines	44 (92)	54 (11)	23.0 (8.8-60.1)	< 0.001

HAE: hereditary angioedema

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

Dans notre étude, les facteurs associés à une crise aiguë d'AE associé aux IEC était la sévérité des crises, tel que le montre la fréquence élevée d'œdème laryngé et d'œdème de la langue ou des lèvres. Inversement, les crises douloureuses abdominales étaient rencontrées uniquement chez les patients atteints d'AEH.

L'œdème laryngé survenait dans 44% des crises aiguës et dans 52% des patients présentant un AE associé aux IEC. Cette prévalence est dans l'intervalle supérieur (2-59%) des précédentes études rétrospectives des patients recevant un traitement IEC (tableau 5)(1,14,15,22,27).

Table 5. Caractéristiques des séries antérieures d'AE secondaire aux IEC

Patients, nombre	64 ⁵	175 ¹¹	50 ¹³	86 ²¹	91 ²²
Age, moyenne	63	60	62	57	56
Sexe F/M	26/38	108/67	25/25	51/35	50/41
Type des crises, n (%)					
Laryngée	6 (9)	103 (59)	9 (18)	2 (2)	4 (4)
Lèvres	-	122 (70)	26 (52)	42 (49)	23 (25)
Langue	25 (39)	91 (52)	15 (30)	19 (22)	25 (28)
Joues	55 (86)	35 (20)	6 (12)	45 (52)	20 (22)
Orientation après recours aux urgences, n (%)					
ICU	-	19 (11)	2 (4)	-	28 (31)
Hospitalisation	-	21 (12)	5 (10)	-	28 (31)
ED's hospitalisation	-	33 (19)	-	-	32 (35)
Home	-	102 (58)	43 (86)	-	3 (3)
Intubation, n (%)	1 (2)	10 (6)	-	-	4 (4)
Tracheotomie, n (%)	-	2 (1)	-	-	0
Décès, n	-	0		0	1 (1)

Cette prévalence élevée peut s'expliquer par la sévérité de la maladie de nos patients telle que le montre les crises multisites de nos patients présentant un AE secondaire aux IEC. Dans notre étude, il y a un biais de sélection des patients les plus sévères puisque la majorité des patients ont été recrutés aux urgences. Trois (12%) de nos patients ont nécessité une protection mécanique des voies aériennes supérieures. Ces données sont en accord avec la prévalence rapportée (0-14%) dans les études antérieures. Le décès a été aussi décrit précédemment, mais la mortalité est probablement sous-estimée compte tenu des diagnostics manqués(27).

L'œdème laryngé survenait dans un tiers de nos patients AEH mais dans seulement 5% des crises. Dans une étude avec un suivi médian de 5 ans, l'œdème laryngé a été trouvé rarement comparé aux crises douloureuses abdominales (ratio, 1 : 54) chez 50% (61/123) des patients qui ont présenté un œdème laryngé(2). Cependant, le taux de mortalité chez les patients AEH est élevé tel que l'a montré une étude récente qui reporte 70/214 (33%) décès de patients par asphyxie (11). L'œdème laryngé entraîne des recours aux urgences ; ainsi, les patients avec un AE secondaire aux IEC, plus enclins aux œdèmes laryngés, sont plus susceptibles d'avoir recours aux urgences que les patients AEH(40). Ainsi, les médecins devraient ne pas oublier d'interroger les patients qui sont sous inhibiteurs du système renin-angiotensine. Cette connaissance de l'atteinte potentielle des voies aériennes supérieures dans les crises aiguës d'AE secondaire aux IEC peut améliorer la prise en charge et prévenir le décès de patients.

L'œdème de la langue était observé par une relative plus haute proportion de patients avec un AE secondaire aux IEC dans notre étude que dans les études rétrospectives antérieurement décrites [56% (14/25) contre un intervalle de 22-52% pour les publications antérieures] (**tableau 5**) (1,14,15,22,27). Cette complication est sérieuse puisqu'elle peut mener à une obstruction des voies aériennes supérieures et au décès comme l'indiquent des résultats de 7 autopsies de patients décédés d'un œdème massif de la langue dû à un AE associé aux IEC (28). L'œdème des lèvres survenait chez 64% de nos patients et était présent dans 67% des crises aiguës. La prévalence rapportée était de 25 à 70% (**tableau 5**) (1,14,15,22,27). Notre prévalence est proche de l'intervalle haut précédemment rapporté dans les études rétrospectives et est probablement dûe à la sélection des patients les plus sévères dans notre étude.

Il n'y avait pas de crises douloureuses abdominales chez nos patients atteints d'AE associé aux IEC. Chez les patients atteints d'AEH, les crises douloureuses abdominales ont prévalu sur les autres manifestations cliniques. Les symptômes abdominaux chez les patients AEH peuvent aider à guider un traitement spécifique. Dans une étude prospective sur 1085 crises aiguës d'AEH, 69% étaient abdominales, 5% touchaient la face et 4% le larynx(12).

Des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou éliminer le diagnostic d'AEH basé sur des caractéristiques cliniques. La mesure des niveaux antigéniques et fonctionnels de C1-INH confirme le diagnostic d'AEH et permet de distinguer le type I (niveau antigénique et fonctionnel diminués de C1-INH) du type II (niveau antigénique normal et niveau fonctionnel diminué de C1-INH). Inversement, un diagnostic d'AE associé aux IEC est basé sur des caractéristiques cliniques compte tenu de niveaux normaux de C1-INH (antigénique et fonctionnel).

Le traitement par icatibant et concentré de C1-INH pour les crises sévères a été administré dans seulement 27% des crises d'AE secondaire aux IEC (traitement par icatibant) et 18% des crises d'AEH (traitement par concentré de C1-INH). Le faible pourcentage de patients traités peut s'expliquer par le fait que les patients avaient recours à des services d'urgence qui n'étaient pas centre de référence. Le manque de traitement spécifique précoce peut expliquer le taux de morbi-mortalité non négligeable des AE(12–14,51). Les corticoïdes et les antihistaminiques sont souvent utilisés en première ligne de traitement pour les AE associés aux IEC. L'inefficacité de ce traitement conventionnel est une clé caractéristique suggérant le caractère bradykinique de l'AE.

Nous notons plusieurs limites à notre étude. La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Un nombre de crises a pu être méconnu puisque seules les crises documentées dans le dossier patient ont été retenues pour l'analyse. De plus, les patients qui ont reporté des crises précoces survenues au domicile ont pu être affectés par un biais de mémoire. Enfin, il y a de nombreux critères de non-inclusion. Cependant, nous nous sommes centrés sur les AE d'origine bradykinique qui pouvaient être distingués cliniquement.

En conclusion, bien que les AE secondaires aux IEC et les AEH aient le même médiateur, des différences cliniques existent entre ces 2 formes d'AE. L'œdème du larynx, de la langue et des lèvres est significativement plus fréquent chez les patients avec un AE secondaire aux IEC que dans les formes héréditaires, où les crises douloureuses abdominales sont plus fréquentes. Cette différence explique en partie pourquoi les patients avec un AE associé aux IEC sont traités plus fréquemment dans les services d'urgence.

Article 2.

Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema and Hereditary Angioedema : A Comparaison Study of Attack Severity

Nicolas JAVAUD, Stéphane Charpentier, Frédéric LAPOSTOLLE,
Hakim LEKOUARA, Marouane BOUBAYA, Gilles LENOIR, Arsène MEKINIAN,
Frédéric ADNET, Olivier FAIN

Int Med 2015 ; [Epub ahead of print]

Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema and Hereditary Angioedema: A Comparison Study of Attack Severity

Nicolas Javaud^{1,2}, Stéphane Charpentier¹, Frédéric Lapostolle², Hakim Lekouara¹, Marouane Boubaya³, Gilles Lenoir¹, Arsène Mekinian⁴, Frédéric Adnet^{1,2} and Olivier Fain⁴

Abstract

Objective There appears to be differences in the clinical presentation of hereditary angioedema (HAE) and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced (ACE-I) angioedema (AE). The aim of this study was to compare the clinical characteristics of these two AE forms.

Methods We conducted a retrospective study of consecutive patients with HAE or ACE-I AE. The attack characteristics experienced by the patients were compared by a logistic regression analysis using generalized estimating equations.

Results A total of 56 patients were included in this study (ACE-I AE, n=25; HAE, n=31). A total of 534 attacks were documented. Severe attacks were more common in the patients who had an acute episode of ACE-I AE than HAE. Swelling of the tongue, lips and larynx were significantly associated with ACE-I AE [OR: 8.70 (95% CI, 1.04-73.70), OR: 20.4 (95% CI, 4.9-84.2) and OR: 7.50 (95% CI, 1.20-48.30), respectively].

Conclusion Swelling of the tongue, lips and larynx are significantly more frequent in drug-induced AE than HAE.

Key words: bradykinin, ACE-I AE, emergency, hereditary angioedema

(Intern Med 54: 2583-2588, 2015)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4181)

Introduction

Similar to hereditary angioedema (HAE), angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced (ACE-I) angioedema (AE) is mediated by bradykinin (1, 2). Unlike the diagnosis of drug-induced allergic AE, the diagnosis of ACE-I AE is often overlooked, partly due to the time that elapses before AE onset (3). A long interval (mean: 10 years) between symptom onset and diagnosis is also observed in patients with HAE (4). In both these AE forms, the symptoms recur at irregular intervals despite the constant presence of a causal factor, namely, drug exposure in the former and C1

inhibitor (C1-INH) deficiency in the latter (5). Edema attacks are treated by early administration of icatibant, an inhibitor of the bradykinin B2 receptor, or C1-INH concentrate for ACE-I AE or HAE, respectively (6-9). There are currently no standard treatments approved for ACE-I AE or HAE with normal C1-INH, although several case series have described the efficacy of the off-label use of icatibant and C1-INH concentrate (6, 10).

Several retrospective studies have suggested differences in the clinical presentation of ACE-I AE and HAE. AE associated with ACE-I primarily affect the face and upper airways; there are few reports of abdominal pain (5, 11-14). HAE shows a predominance of painful abdominal and peripheral

¹Emergency Department, Angioedema Reference Center (CRéAk), Public Assistance Hospital of Paris, University Hospital of Jean Verdier, France, ²SAMU-SMUR 93, Public Assistance Hospital of Paris, University Hospital of Avicenne, France, ³Clinical Research Department, Public Assistance Hospital of Paris, University Hospital of Avicenne, France and ⁴Internal Medicine Department, Angioedema Reference Center (CRéAk), Public Assistance Hospital of Paris, University Hospital of Jean Verdier, France

Received for publication October 1, 2014; Accepted for publication December 15, 2014

Correspondence to Dr. Nicolas Javaud, nicolas.javaud@lmr.aphp.fr

Table 1. Definitions.

AE form	Definition used
HAE ^{4,7,8}	Recurrent attacks unresponsive to corticosteroids and antihistamines, in a patient with a family history of AE
Type I	Reduced C1-INH level and functional activity
Type II	Normal C1-INH level but reduced functional activity
With normal C1-INH ^{17-18,20}	Normal C1-INH level and functional activity, responsive to tranexamic acid, with mutation of gene and/or family history of AE ("HAE unknown" if no mutation of <i>F12</i> gene)
Acquired C-INH deficiency ¹⁹	Reduced C1-INH and C1q levels with autoantibody directed against C1-INH either present (Type II) or absent (Type I), without family history of AE
Drug-induced AE ^{5,21}	AE induced by ACE inhibitor : patient receiving treatment with an ACE inhibitor and had no other obvious causes for angioedema.

HAE: hereditary angioedema, C1-INH: C1 inhibitor, ACE: angiotensin-converting enzyme

attacks, although the face and upper airways may also be affected (15). Furthermore, understanding the differences in the clinical presentation between these two main types of AE is especially important for patients seen in the emergency department. The aim of the present retrospective study was to compare the clinical characteristics and the associated attack severity of these two AE populations.

Materials and Methods

Study population

We conducted a single-center retrospective study of consecutive patients with either ACE-I AE or HAE who visited our Reference Center for kinin-mediated AE between January 2002 and March 2012. The analyzed dataset contains data accumulated during the follow-up. Patients could be referred to the referral center directly from the internal medicine department or after admission to the emergency department. Our report meets the STROBE guidelines for the reporting of observational studies (16). All patients with suspected bradykinin-mediated AE (e.g., non-inflammatory, self-limiting, lasting more than 12 hours, recurrent subcutaneous or submucosal swelling of the face, tongue, throat and extremities with the absence of urticaria and itching) received systematic review.

Patient inclusion

The inclusion criteria involved a documented diagnosis of ACE-I AE or HAE (type I, II). Patients were included in the study from their first visit to the center. The AE definitions are given in Table 1 (6, 7, 13, 17-20). Exclusion criteria included documented diagnosis of any other AE type: (1) allergic AE associated with a specific causal factor, (2) AE due to an auto-immune disorder, (3) AE due to acquired C1-INH deficiency, (4) AE induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which are not mediated by bradykinin, (5) AE due to angiotensin receptor blocker (ARB), (6) HAE with normal C1-INH, and (7) idiopathic histamine-mediated AE (i.e., responding to antihistamines) or non-histamine-mediated AE (i.e., not responding to anti-

histamines) in patients with normal C1-INH levels and functional activity, no family history of AE, and no mutation in the *F12* gene.

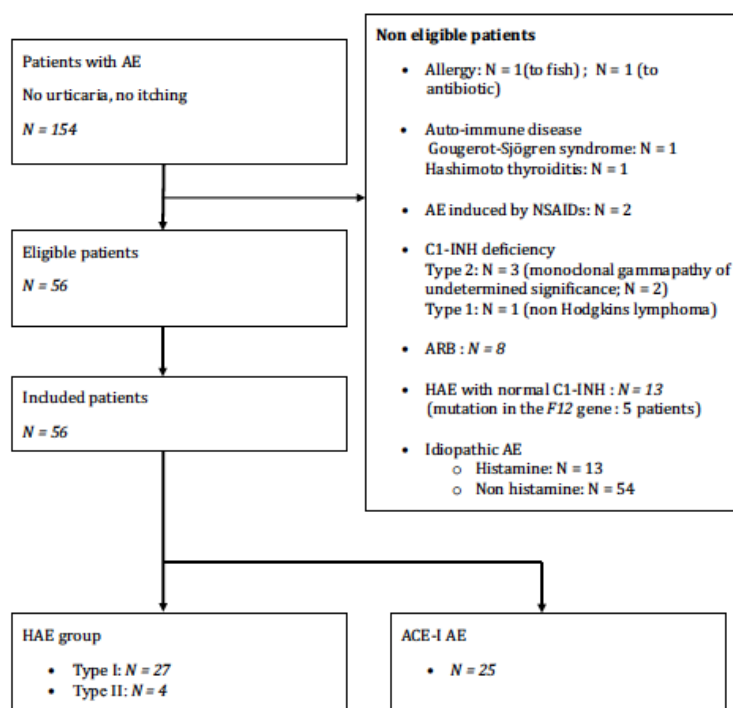
Data collection

The physician in charge of inclusion was familiar with the diagnosis of bradykinin-mediated AE but had no knowledge of the study hypothesis and aim. He retrieved the following data from the patient files: (1) clinical data: gender, age, HAE type (I, II or normal C1-INH) or ACE-I AE, personal and family history of AE, frequency and sites of acute attacks (abdomen, face, larynx); (2) laboratory data: C1-INH levels and functional activity, levels of complement fractions C4 and C1q; and (3) genetic data: mutations in the *SERPING1* and *F12* genes. The principal investigator validated the database.

A severe attack was defined as a >5 abdominal pain score on a visual analog scale (VAS) and/or swelling of the face and/or laryngeal edema (7). A visit to the emergency department was defined as a visit lasting <24 hours without admission. A swelling of the larynx was defined as dysphonia and/or dysphagia and/or laryngeal dyspnea. The study protocol was approved by the local ethics committee (*Comité de protection des personnes Ile de France 10*) and the French legislation did not require written consent from the patients.

Statistical analysis

The results were expressed as medians (25-75 percentiles) for the quantitative variables or numbers (percentages) for the categorical variables. The patient demographics were compared by the Mann-Whitney U test or chi-square test, respectively. The characteristics of the attacks were analyzed by a logistic regression analysis using generalized estimating equations for the correlated data (several attacks in the same patient). The final multivariate model used stepwise ascending variable selection. All analyses were two-way and a *p* value of <0.05 was considered to be significant. All statistical analyses were conducted utilizing the statistical package R for Windows (version 2.15.1).



AE: angioedema, HAE: hereditary angioedema, ACE-I AE: angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, C1-INH: C1-inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker

Figure. Flowchart of population.

Table 2. Characteristics of Patients on ACE.

	Patients
Patients, n	25
Drugs, n (%)	
ramipril	9 (36)
enalapril	6 (24)
perindopril	6 (24)
lisinopril	2 (8)
captopril	1 (4)
quinapril	1 (4)
Indication, n (%)	
Hypertension (HT)	19 (76)
Coronary disease with HT	3 (12)
Coronary disease without HT	1 (4)
Kidney disease	2 (8)
Median interval (25-75 percentiles) (months)	
Treatment start – 1 st attack	8 (1-13)
1 st attack – diagnosis	1.6 (0.8-4.5)
Median number of attacks/patient before diagnosis (25-75 percentiles)	2 (1-2)
Mechanical airway protection, n (%)	
Intubation	1 (4)
Tracheotomy	2 (8)

n: number of patients

Results

Patient demographics

A total of 154 consecutive patients presented with AE without urticaria or itching; 98/154 patients were excluded for the reasons shown in Figure. Fifty-six patients, including 25 ACE-I AE patients and 31 HAE patients were studied (Figure). The cohort studied included 24 (43%) men and no difference was seen between gender and AE type ($p=0.26$). However, patients with ACE-I AE were significantly older than HAE patients [67 (58-72) vs. 39 (25-56); $p<0.001$].

A family history of AE was present in 25/31 (81%) types I and II patients. The genetic analysis confirmed the diagnosis of AE in the patients with no previous family history of AE. Twenty-three (92%) patients with ACE-I AE and 18 (58%) HAE patients visited the emergency department for an attack ($p=0.03$). A total of 31 patients from 22 families with HAE C1-INH were evaluated.

The characteristics of the 25 patients with ACE-I AE are given in Table 2. Five (20%) patients were of African descent. All ACE-I AE patients were studied for their C1-INH levels and functional activity and were found to have normal

Table 3. Characteristics of Attacks.

	Patients			Attacks			
	ACE-I AE n = 25	HAE n = 31	P	ACE-I AE n = 48	HAE n = 486	Odds ratio (95% CI)	P
Type of attack, n (%)							
Severe	21 (84)	28 (90)	0.85	48 (100)	311 (64)	-	-
Abdominal	0 (0)	24 (77)	< 0.001	0 (0)	238 (49)	-	-
Face	23 (92)	16 (52)	0.17	41 (85)	67 (14)	36.6 (8.0-168.0)	< 0.001
Tongue	14 (56)	5 (16)	0.03	24 (50)	14 (3)	33.7 (7.4-153.0)	< 0.001
Lips	16 (64)	11 (35)	0.21	32 (67)	40 (8)	22.3 (6.9-72.0)	< 0.001
Eyelids	2 (8)	9 (29)	0.10	2 (4)	19 (4)	1.1 (0.21-5.4)	0.94
Checks	11 (44)	11 (35)	0.67	19 (40)	37 (7)	8.7 (2.6-28.6)	< 0.001
Larynx	13 (52)	11 (35)	0.16	21 (44)	26 (5)	13.8 (4.1-46.7)	< 0.001
Extremities	2 (8)	25 (81)	< 0.001	2 (4)	267 (55)	0.04 (0.01-0.18)	< 0.001

Table 4. Treatments for 534 Attacks in 56 Patients.

	ACE-I AE (n = 48)	HAE (n = 486)	Odds ratio (95% CI)	p
Treatments, n (%)				
C1-INH concentrate	4 (8)	51 (10)	0.77 (0.23-2.5)	0.67
Icatibant	9 (19)	33 (7)	3.2 (1.1-9.4)	0.04
Tranexamic acid	10 (21)	225 (46)	0.31 (0.10-0.95)	0.04
Corticosteroids	45 (94)	59 (12)	88.0 (23.4-331.0)	< 0.001
Antihistamines	44 (92)	54 (11)	23.0 (8.8-60.1)	< 0.001

HAE: hereditary angioedema

levels and activity.

Occurrence, treatment and follow-up of acute attacks

Fifty-six patients experienced 534 edematous attacks. Forty-eight attacks occurred in patients with ACE-I AE while 486 attacks occurred in the HAE group. The distribution of the location of the edema was almost constant in the patients. The attacks were severe in 67% of the cases (359/534) (Table 3). Severe attacks were more common in patients with drug-induced AE than HAE. Laryngeal edema occurred in 44% (21/48) of the acute attacks and in 52% (13/25) of the patients with ACE-I AE (Table 3). Both laryngeal edema and facial swelling were more common in patients with ACE-I AE than HAE ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Conversely, acute attacks of abdominal pain occurred in HAE patients only.

In a multivariate analysis, the factors associated with an acute attack of ACE-I AE were swelling of the tongue [odds ratio (OR), 8.70 (95% confidence intervals (CI), 1.04-73.7), $p = 0.04$], swelling of the lips [OR, 20.40 (95% CI, 4.90-84.20), $p < 0.001$] and laryngeal edema [OR, 7.5 (95% CI, 1.20-48.30), $p = 0.03$].

The treatment provided for all 534 attacks is indicated in Table 4. Among the 359 cases of severe attacks, only 27% (13/48) of the ACE-I AE attacks and 28% (88/311) of the HAE attacks received specific treatment (Table 4). Three patients (12%) required mechanical airway protection by orotracheal intubation or tracheotomy. None of the intubated patients had received specific treatment. All of the patients with ACE-I AE stopped receiving ACE-I therapy after being diagnosed. Two patients, who do not carry the C1-INH mutation, each had a crisis after the cessation of ACE-I treat-

ment.

Discussion

In our study, the factors associated with an acute attack of ACE-I AE were severity of crisis as shown, a higher frequency of laryngeal edema and swelling of the tongue or lips. Conversely, acute abdominal pain was encountered in HAE patients only.

Laryngeal edema occurred in 44% of the acute attacks and in 52% of the patients with ACE-I AE. This prevalence is towards the higher end of the range (2-59%) documented in previous retrospective studies of patients receiving ACE inhibitor treatment (Table 5) (5, 11, 13, 21, 22). This high prevalence may be explained by the severity of the disease in our patients as evidenced by the multiple locations of ACE-I AE. In our study, there was a selection bias of the most severe patients since the vast majority of patients were recruited while in the emergency department. Three of our patients (12%) required mechanical airway protection. This is also in agreement with the prevalence (0-14%) reported in previous studies. Death has also been previously reported, but mortality is probably underestimated due to missed diagnoses (22). Laryngeal edema occurred in a third of our HAE patients but in only 5% of the attacks. In a study with a median follow-up of 5 years, laryngeal edema was found to be a rare event compared to abdominal pain attacks (ratio, 1:54) in 49.6% (61/123) of the patients who experienced laryngeal edema (23). However, the mortality rate in HAE patients is high as evidenced by a recent study which reported 70/214 (33%) of the patients died from asphyxiation (24). Laryngeal edema prompts visits to the emergency department; thus, patients with ACE-I AE, being more prone to laryngeal attacks, are more likely to visit the emergency department than HAE patients (25). Physicians should therefore not forget to question patients who are on renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. This knowledge of the potential involvement of the upper airway system in ACE-I AE attacks may enhance management in the emergency department and prevent death.

Tongue swelling was also experienced by a slightly higher proportion of patients with drug-induced AE in our study than previously reported in earlier retrospective studies [56%

Table 5. Characteristics of ACE-I AE in Previous Reports.

Reference	5	11	13	21	22
Patients, number	64	175	50	86	91
Age, mean	63	60	62	57	56
Sex F/M	26/38	108/67	25/25	51/35	50/41
Type of attack, n (%)					
Laryngeal	6 (9)	103 (59)	9 (18)	2 (2)	4 (4)
Lips	-	122 (70)	26 (52)	42 (49)	23 (25)
Tongue	25 (39)	91 (52)	15 (30)	19 (22)	25 (28)
Cheeks	55 (86)	35 (20)	6 (12)	45 (52)	20 (22)
Destination after ED visit, n (%)					
ICU	-	19 (11)	2 (4)	-	28 (31)
Hospitalisation	-	21 (12)	5 (10)	-	28 (31)
ED's hospitalisation	-	33 (19)	-	-	32 (35)
Home	-	102 (58)	43 (86)	-	3 (3)
Intubation, n (%)	1 (2)	10 (6)	-	-	4 (4)
Tracheotomy, n (%)	-	2 (1)	-	-	0
Death, n	-	0	-	0	1 (1)

ED: emergency department, ICU: intensive care unit

(14/25) vs. the published range of 22-52%] (Table 5) (5, 11, 13, 21, 22). This complication is serious as it can lead to airway obstruction and death as indicated by the results of seven autopsies in patients who were found to have died from massive tongue swelling due to ACE-I AE (26). Lip swelling occurred in 64% of our patients and was present in 67% of the acute attacks. The reported prevalence is 25-70% (Table 5) (5, 11, 13, 21, 22). Our prevalence is towards the higher end of the range previously documented in earlier retrospective studies and most likely due to the selection of the most severe patients in our study.

There were no episodes of acute abdominal pain in our patients with ACE-I AE secondary to the administration of ACE inhibitors. In HAE patients, the attacks of abdominal pain prevailed over other clinical manifestations. Abdominal symptoms in HAE patients may be helpful to guiding specific treatment. In a previous prospective study of 1,085 acute episodes of HAE, 69% were abdominal, 5% facial and 4% laryngeal (9). In another retrospective study, 195 (93%) of 209 patients had recurrent abdominal attacks (15).

Laboratory testing is needed to confirm or rule out the diagnosis of HAE based on the clinical features. The measurement of antigenic and functional C1-INH levels confirms the diagnosis of HAE and distinguishes between type I (low antigenic and functional C1-INH levels) and type II (normal antigenic but low functional C1-INH activity). Conversely, a diagnosis of ACE-I AE is based on the clinical features because the antigenic and functional C1-INH levels are found to be normal.

Icatibant and C1-INH concentrate treatment for severe attacks was administered for only 27% of the ACE-I AE attacks (treatment with icatibant) and 18% of the HAE attacks (treatment with C1-INH concentrate). The small percentage of treated patients may be explained by the fact that the patients presented in the non-referral emergency department. The lack of early emergency treatment by specific agents may explain the non-negligible morbidity and mortality rates

for AE (6-9). Corticosteroids and antihistamines are often the first line treatment for ACE-I AE. The ineffectiveness of conventional therapy is a characteristic clue suggestive of bradykinin-mediated AE.

Limitations

The main limitation of our study is its retrospective nature. A number of attacks may have been overlooked as only those documented in the patients' files could be analyzed. Moreover, patient reporting of earlier attacks which had occurred in the home may have been affected by memory bias. Furthermore, there are many non-inclusion criteria; however, we focused on bradykinin AE because it can be distinguished clinically.

Conclusion

Although ACE-I AE and HAE have the same mediator, clinical differences exist between these two AE forms. Swelling of the larynx, tongue or lips is significantly more frequent in drug-induced AE than the hereditary form, whereas attacks of abdominal pain are more common in patients with HAE. This difference likely explains why patients with ACE-I AE are treated more frequently in the emergency department.

Author's disclosure of potential Conflicts of Interest (COI).

Olivier Fain: Advisory role, Shire and CSL Behring.

References

- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* **351**: 1693-1697, 1998.
- Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med* **347**: 621-622, 2002.
- Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-

Problématique 3

Facteurs associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'angioœdème héréditaire

Justification scientifique

L'angioœdème héréditaire (AEH) est une maladie rare avec une prévalence qui varie de 1/10.000 à 1/100.000 en Europe(10). La forme avec déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) est transmise sur le mode autosomique dominant. Toutefois, elle est due dans 25% des cas à une mutation spontanée chez des personnes sans antécédent familial(4)(56). Les patients avec des niveaux diminués de C1-INH plasmatiques ont un type I. Les patients avec un niveau normal de C1-INH mais avec des niveaux d'activité fonctionnelle bas ont un type II. La forme avec C1-INH normal et histoire familiale est associée à une mutation du gène codant pour le facteur Hageman (AEH-FXII) ou non (AEH d'origine inconnue [U-HAE])(4). Le diagnostic d'AEH d'origine inconnue est basé uniquement sur des critères cliniques puisque les niveaux de C1-INH et d'activité sont normaux et que la mutation du gène sur le facteur XII est absente.

Les crises aiguës sont caractérisées par des œdèmes sous-cutanés récidivants sans urticaire durant 2 à 5 jours(4). Ils touchent les membres supérieurs et inférieurs, les organes génitaux externes et la face. Des crises douloureuses abdominales et une obstruction des voies aériennes supérieures peuvent survenir et font la gravité de la maladie(2,8). Malgré l'existence de recommandations pour l'instauration d'un traitement spécifique des crises aiguës d'AEH(57)(9), la morbi-mortalité de cette maladie n'est pas négligeable(2).

Dans une étude rétrospective aux USA sur 457 patients, 73 (16%) allaient aux urgences et 59% étaient hospitalisés(29). Une étude récente, rétrospective française concernant 193 patients atteints d'HAE, révélait une fréquence d'environ 8 crises par an et par patient. Le pourcentage de patients hospitalisés ou ayant un recours aux urgences pour une crise était d'environ 11%(58). Dans ces 2 études, les caractéristiques des crises conduisant aux urgences et les facteurs prédictifs d'hospitalisation n'y sont pas décrits.

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

C'est pourquoi nous avons réalisé cette étude dont l'objectif est de déterminer les facteurs associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'AEH conduisant aux urgences.

2. MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

L'étude était observationnelle prospective multicentrique. Tous les patients consécutifs ayant consultés dans 4 services d'urgences entre Janvier 2011 et Décembre 2013 ont été inclus. Les services d'urgences étaient associés aux centres de référence pour les angioœdèmes à kinines du même hôpital. Les centres de références pour les angioœdèmes à kinines ont été labellisés en

2006 par le ministère de la santé. L'objectif du réseau de centres de référence est d'améliorer l'accès à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'HAE. Ce réseau est composé de 13 centres de référence. En Décembre 2010, tous les centres de référence ont été invités à participer à l'étude. Parmi eux, quatre ont accepté de participer (Bondy, Grenoble, Lille et Paris). Les quatre centres participants ont un programme d'éducation thérapeutique qui comprend : des recommandations pour l'instauration d'un traitement systématique des crises aiguës graves, des recommandations pour un traitement prophylactique des récurrences et une éducation, par une infirmière, à l'auto-administration des traitements spécifiques en cas de crise(9,46,57). Les patients disposent d'une carte « maladie rare » où sont notés : les coordonnées du médecin référent, les traitements d'urgence et au long cours. Les 4 services d'urgence associés au service expert sur l'angioedème disposaient de fiches réflexes sur la prise en charge de l'angioedème héréditaire permettant une réponse adaptée 24h/24 les 365 jours de l'année. Notre étude respecte les recommandations STROBE pour le report des études observationnelles (43).

Tableau 1. Recommandations de traitement

Traitement	Recommandations
Crises sévères . Laryngée . Face . Abdominale	- Dès que possible - Icatibant (Firazyr®) : 30 mg en sous-cutanée, sauf chez l'enfant et la femme enceinte ou - Concentré de C1-INH (Bérinert®) : 20 UI/Kg intraveineux - Contrôle des voies aériennes supérieures
Crises non graves (membres, génitale)	- Acide tranexamique: 1 gr / 6h sauf allaitement, antécédent thrombo-embolique
SI INTUBATION EN SITUATION D'URGENCE	Concentré de C1-INH (Bérinert®) : 20 UI/Kg intraveineux durant l'induction
Contact du référent médical	Contactez systématiquement un référent médical du patient

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic documenté d'angioedème héréditaire (Type I, II ou avec C1 inhibiteur normal, avec mutation du gène codant pour le facteur XII ou AEH d'origine inconnu)(4). Le diagnostic était confirmé par un médecin expert sur l'angioedème qui s'appuyait sur l'histoire médicale du patient, les niveaux fonctionnels et antigéniques de C1 inhibiteur et sur l'étude génétique. Les patients étaient admis aux urgences d'un des 4 centres de référence de l'étude pour une crise aiguë d'angioedème.

Critères de non inclusion

Le critère de non inclusion était un diagnostic d'angioedème autre qu'un angioedème héréditaire (angioedème par déficit acquis en C1 inhibiteur, angioedème secondaire aux IEC et angioedème histaminique).

Données recueillies

Les données collectées pendant la crise étaient standardisées. Elles comprenaient celles retenues lors des dernières recommandations de l'Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK)(9) ainsi que des données supplémentaires. Ainsi, les médecins urgentistes collectaient prospectivement les données cliniques suivantes pour chaque crise : sexe, âge, type d'angioedème, carte maladie rare portée par le patient, ancienneté du diagnostic, histoire personnelle de l'angioedème (passage aux urgences dans l'année précédente, antécédent d'hospitalisation en réanimation, antécédent d'intubation, de trachéotomie), traitement au long cours au moment de la crise, recherche d'un facteur déclenchant, motif de recours aux urgences,

moyens d'arrivée aux urgences, jour et heure du début des symptômes, jour et heure d'arrivée aux urgences, localisation de la crise, traitement auto-administré à domicile et traitement administré aux urgences, heure de début du traitement, évolution de la crise avec début d'amélioration des symptômes et fin totale des symptômes.

Les données recueillies ont permis de calculer les délais suivants : délai (en heures) d'arrivée aux urgences (heure de début des symptômes – heure d'arrivée aux urgences), délai (en minutes) d'administration du traitement (heure d'arrivée aux urgences – heure d'injection du traitement par icatibant ou concentré de C1-INH), délai (en heures) du début de crise au début du traitement (heure de début des symptômes – heure d'injection du traitement par icatibant ou concentré de C1 inhibiteur), délai (en heures) de début de fin des symptômes (heure d'injection du traitement spécifique par icatibant ou concentré de C1-INH – heure de début d'amélioration des symptômes).

Les crises aiguës nécessitant une hospitalisation après passage aux urgences étaient comparées aux crises aiguës ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Définitions

Localisation des crises

Atteinte de la face si œdème d'une ou des lèvres et/ou d'une ou des joues et/ou d'une ou des paupières.

Atteinte des voies aériennes supérieures si œdème laryngé et/ou macroglossie

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée (hospitalisation de moins de 24h)

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme de médiane avec l'espace interquartile et les données qualitatives sont exprimées sous la forme de nombres avec leur pourcentage. Les variables associées à une hospitalisation étaient identifiées en utilisant un modèle de régression logistique basé sur des équations d'estimations généralisées, compte tenu du fait que les patients pouvaient avoir plusieurs crises. Une analyse multivariée a été réalisée avec une sélection pas à pas des variables avec le sexe, l'âge, le type de crises et le traitement comme variables candidates. Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative. Les analyses étaient réalisées avec le logiciel R (R Foundation R 2.15.1)

Aspects éthiques

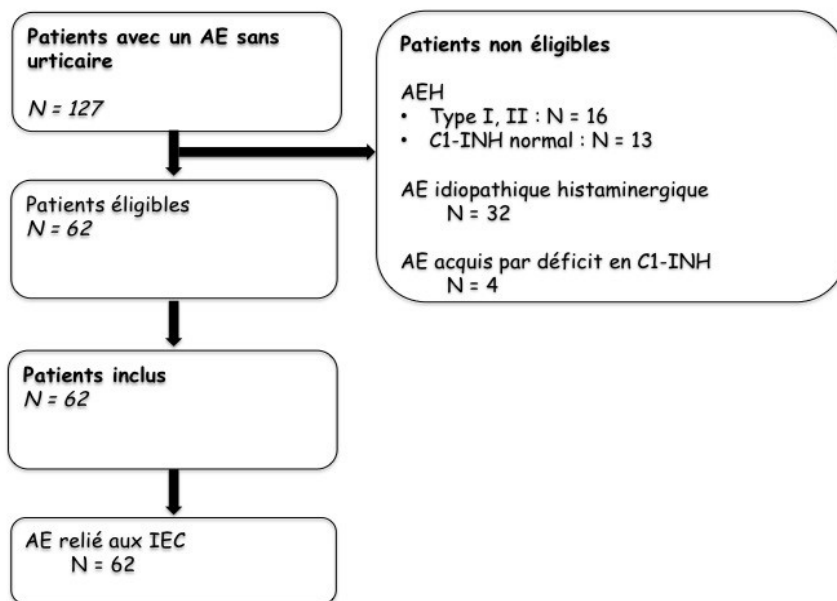
L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes d'Ile de France 10. Un consentement signé n'était pas nécessaire en accord avec la loi française. Une information systématique aux patients était donnée sur le déroulement de l'étude. Aucune opposition n'a été observée.

3. RESULTATS

Caractéristiques des patients

Cinquante-sept crises chez 29 patients (**Figure 1**) étaient analysées parmi lesquelles 17 (30%) ont abouti à une hospitalisation. Les caractéristiques des patients sont données dans le **tableau 2**. Une majorité de patients consultant aux urgences étaient des femmes. L'âge médian des patients était inférieur à 30 ans avec un diagnostic récemment porté dans une majorité des cas. L'angioedème héréditaire avec déficit en C1-INH (type I, II) était prépondérant. Huit (62%) patients avec C1-INH normal avait une mutation du gène codant pour le facteur Hageman. Cinq avaient un AEH d'origine inconnu (c'est à dire une histoire clinique compatible, un membre de la famille présentant des symptômes, des niveaux de C1-INH plasmatiques et fonctionnels normaux). Chez ces 5 patients, les crises étaient déclenchées par la pilule contraceptive ou une grossesse. Dix (34%) patients avaient déjà consulté aux urgences l'année qui précédait sa venue actuelle, 6 (21%) avaient déjà été hospitalisé en réanimation et 3 (10%) avaient déjà eu un contrôle des voies aériennes supérieures (intubation chez 2 patients et trachéotomie chez 1 patient). Dix-sept (58%) patients avaient un traitement au long cours, avec un androgène (n = 3) ou de l'acide tranexamique (n = 14), au moment du passage aux urgences sans toutefois être traité par concentré de C1-INH en prophylaxie.

Figure 1 : diagramme de flux de la population



AE, angioœdème ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AEH, angioœdème héréditaire ; C1-INH : C1 inhibiteur.

Tableau 2. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients n = 29
Homme, n (%)	10 (34)
Age médian (IQR), années	29 (26-36)
Temps médian depuis le diagnostic (IQR), années	3 (1-8)
Type d'AEH, n (%)	
Type I	15 (52)
Type II	1 (3)
C1-INH normal	13 (45)
Histoire de l'angioœdème, n (%)	
Recours aux urgences dans l'année précédente	10 (34)
Admission en réanimation	6 (21)

Contrôle des voies aériennes	3 (10)
Intubation	2 (7)
Trachéotomie	1 (3)
Traitement à long terme, n (%)	
Androgène	3 (10)
Acide tranexamique	14 (48)
Concentré de C1-INH	0 (0)

IQR, espace interquartile; AEH, angioedème héréditaire; C1-inh, C1-inhibiteur

Les sites des crises aiguës conduisant aux urgences étaient la face (28 sur 57, 49%), l'abdomen (23 sur 57, 40%), le larynx (18 sur 57, 32%), la langue (9 sur 57, 16%) et les extrémités (8 sur 57, 14% ; **Tableau 3**). Le motif de recours principal était une rupture du traitement spécifique d'urgence dans (26 sur 57, 46%) suivi de l'intensité des symptômes (18 sur 57, 32%) et de l'auto-administration méconnue (13 sur 57, 23%). Un traitement à domicile a été administré pour traiter 20 (35%) crises à une médiane de temps de 8 heures (5.9-13.1 heures) dans 15 des 20 cas (75%) par icatibant en auto-administration (30 mg en sous-cutanée) et dans 5 des 20 cas par concentré de C1-INH en intra-veineux (20 UI/kg) par une infirmière à domicile. La plupart des patients venaient aux urgences de leur propre initiative (42 sur 57 recours, 74%) plutôt que adressée par leur médecin référent ou par un moyen de secours pré-hospitalier. Lors des crises, les patients étaient porteurs de leur carte maladie rare dans la moitié des cas (27/57, 50%). Un facteur déclenchant la crise aiguë était identifié dans 31 crises : un stress dans 11 (35%) cas, un traumatisme et une prise d'œstrogène dans 7 (23%) cas respectivement, une infection dans 4 (13%) cas et un arrêt du traitement de fond dans 2 (6%) cas. Les 57 crises étaient traitées à leur arrivée aux urgences par du concentré de C1-INH (20UI/kg intraveineux ; 32 sur 57, 56%) ou par icatibant (30 mg par voie sous-cutanée ; 25 sur 57, 44%). Pour 17 (30%) crises, les patients étaient admis à l'hôpital (13 en unité de courte durée des urgences, c'est à dire moins de 24 heures et 4 dans leur service de référence).

Tableau 3 : Comparaison des crises (n = 57) en fonction de l'admission hospitalière chez les 29 patients ayant eu recours aux urgences

	Admis n = 17	Non admis n = 40	OR[†] (IC 95%)	p
AEH, n (%)				
Type I/II	12 (71)	23 (57)	1	
C1-INH normal	5 (29)	17 (43)	0.56 (0.6-2.1)	0.4

Carte maladie rare, n (%)	7 (41)	20 (50)	0.7 (0.3-1.9)	0.49
Arrivée aux urgences, n (%)				
Propre initiative	9 (53)	33 (82)	1	
Adressé par médecin référent	3 (18)	3 (8)	0.27 (0.05-1.51)	0.14
Secours (SAMU – pompiers)	5 (29)	4 (10)	1.3 (0.2-9.0)	0.83
Causes du recours, n (%)				
Absence de trait.	8 (47)	18 (45)	1	
Auto-administration méconnue	5 (29)	8 (20)	1.4 (0.3-6.6)	0.67
Intensité des symptômes	4 (24)	14 (35)	0.64 (0.16-2.7)	0.54
Facteurs déclenchants, n (%)				
Aucun	8 (47)	18 (45)	1.1 (0.32-3.67)	0.89
Site, n (%)				
Abdomen	4 (24)	19 (48)	0.34 (0.09-1.24)	0.10
Face	12 (71)	16 (39)	3.6 (1.0-12.6)	0.045
Larynx	11 (65)	7 (18)	8.6 (2.8-26.3)	0.0001
Langue	6 (35)	3 (8)	6.7 (1.3-34.9)	0.02
Extrémités	1 (6)	7 (18)	0.3 (0.02-4.2)	0.37
Multisite	9 (53)	9 (23)	3.9 (0.72-20.8)	0.11
Trait. à domicile, n (%)				
Concentré de C1-INH	2 (13)	3 (9)	1.4 (0.23-8.64)	0.69
Icatibant	2 (12)	13 (33)	0.27 (0.06-1.25)	0.09
Trait. aux urgences, n (%)				
Concentré de C1-INH	8 (47)	24 (60)	0.6 (0.14-2.6)	0.49
Icatibant	9 (53)	16 (40)	2.6 (0.54-12.7)	0.23
Délais, médiane (IQR)				
Arrivée aux urg (h)	6.5 (3.8-12.7)	6.0 (2.9-12.0)	0.93 (0.85-1.02)	0.15
Arrivée aux urg – trait. (min)	16 (7-25)	10 (2-20)	1.75 (0.35-8.6)	0.49
Début épisode – trait. (h)	6.5 (3.7-11.8)	7.4 (6.0-13.7)	1.47 (0.79-2.44)	0.13
Début fin des symptômes (min)	60 (34-123)	50 (33-98)	1.19 (0.82-1.73)	0.36

OR, Odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; AEH, angioedème héréditaire ; C1-INH, C1-inhibiteur ; Trait., traitement ;

En analyse univariée, une hospitalisation était significativement plus fréquente qu'un retour à domicile en cas d'œdème laryngé, d'œdème de la langue et de crise touchant la face. L'hospitalisation était significativement moins fréquente après un traitement par icatibant en auto-administration (**tableau 3**). L'hospitalisation était également plus fréquente en cas de crise multisite et de début de soulagement tardif des symptômes après traitement. L'hospitalisation en cas de crise abdominale, d'arrivée précoce aux urgences et de traitement par concentré de C1-INH en intra-hospitalier était moins fréquente mais non significative (**tableau 3**). Aucun contrôle des voies aériennes supérieures n'a été nécessaire. En analyse multivariée par régression logistique (**tableau 4**), l'atteinte de la face et du larynx était indépendamment associée, avec 8 et 19 fois plus de risque respectivement, à une hospitalisation après passage

aux urgences (odds ratio [OR] 18.6, intervalle de confiance [IC] à 95% 3.9-88, $p = 0.0002$; OR, 7.7, IC95% 1.4-43.4, $p = 0.02$, respectivement). L'auto-administration d'icatibant à domicile était associée à 11 fois moins de risque d'hospitalisation (OR 0.06, IC95% 0.01-0.61, $p = 0.017$). Une arrivée précoce aux urgences était associée à une sortie des urgences, ce résultat étant à la limite de la significativité (OR 0.91, IC95% 0.82-1.01, $p = 0.066$).

Tableau 4. Facteurs associés à une hospitalisation en analyse multivariée par régression logistique

	OR [IC 95%]	p
Site		
Face	7.7 [1.4-43.4]	0.02
Larynx	18.6 [3.9-88]	0.0002
Traitement à domicile		
Icatibant	0.06 [0.01-0.61]	0.017
Délai		
Arrivée aux urgences	0.91 [0.82-1.01]	0.066

OR, Odds Ratio; IC, intervalle de confiance

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

La prévalence de l'hospitalisation chez les patients victimes d'une crise aiguë d'angioedème héréditaire est élevée dans notre étude (taux de 30%). Les principaux facteurs de risque associés à une hospitalisation étaient une atteinte de la face et du larynx. L'auto-administration d'icatibant au domicile était, au contraire, associée à une diminution du risque.

L'œdème laryngé est le facteur le plus significatif dans cette étude, qui touche au moins une fois la moitié des patients avec un AEH dans leur vie. Son incidence est élevée (32% des crises à l'arrivée). La relation entre œdème laryngé et consultation aux urgences est connue(40), comme celle, décrite dans 2 études, avec l'hospitalisation ultérieure après recours aux urgences (2,59). L'œdème de la face, avec une incidence encore plus élevée (49%) que l'œdème laryngé, était aussi un facteur de risque significatif pour l'hospitalisation. L'œdème de la face n'était jamais suivi d'un œdème laryngé dans cette étude au contraire de l'étude rétrospective de Bork(54) dans laquelle elle précédait un œdème laryngé dans 29% des crises. Ceci provient du

fait que tous les épisodes de notre étude étaient traités par concentré de C1-INH ou icatibant chez nos patients. Les œdèmes laryngés et de la face sont des critères indépendants de sévérité associés à l'hospitalisation et concourent à la morbidité et au poids économique de la maladie(29). Bien que l'incidence de la macroglossie était aussi élevée dans notre étude (16%), elle était un facteur de risque significatif pour l'admission seulement en analyse univariée et pas en analyse multivariée. L'incidence des crises douloureuses abdominales (40%) et des œdèmes des extrémités (14%) était plus faible dans cette étude que dans les études antérieures (90%) (12,35).

L'incidence des œdèmes laryngés et de la face était considérablement plus élevée dans notre étude que dans une étude prospective ouverte non contrôlée (32% versus 5% et 49% versus 4%, respectivement) et dans une large série(54). Les explications possibles pour expliquer cette différence étaient une large proportion d'AEH de type II et de cause inconnue, qui est connu pour ces symptômes et la sélection des patients les plus graves dans notre étude puisque certaines crises ont dû se résoudre après traitement spécifique à domicile. Dans la large série, toutes les crises ont été traitées par du concentré de C1-INH à l'hôpital indépendamment du site de la crise (12). Aucun patient de notre étude n'est décédé ou a nécessité un contrôle des voies aériennes supérieures durant le suivi, tandis que dans une étude sur 728 patients atteints d'AEH conduite avant l'introduction des traitements spécifiques d'urgence, le taux de mortalité par asphyxie secondaire à un œdème laryngé était élevé (70 des 214 patients décédés)(11).

L'injection sous-cutanée d'icatibant au domicile est retrouvée, pour la première fois, comme un facteur protecteur vis à vis de l'hospitalisation après une crise aiguë d'AEH. Dans 33% des crises aiguës non hospitalisées, l'auto-administration d'icatibant par le patient était réalisée précocement à domicile. Dans le but de diminuer les hospitalisations au cours des crises aiguës d'AEH, nous recommandons d'utiliser précocement l'icatibant en auto-administration à domicile. Dans notre étude, l'auto-administration à domicile de concentré de C1-INH n'était pas associée à une sortie des urgences après une crise aiguë d'angioœdème héréditaire. Ceci provient probablement du fait que trop peu de crises (9%) ont reçu du concentré de C1-INH au domicile. Les résultats retrouvés sur l'icatibant dans notre étude confirment ceux d'une étude prospective dans laquelle 97 patients atteints d'AEH étaient traités en auto-administration (60). Dans cette étude, les patients éduqués à l'auto-administration systématique ont réussi à reconnaître leurs crises aiguës, et ainsi à se traiter afin d'éviter hospitalisation(60). L'auto-administration de C1-INH a pourtant montré son efficacité(61). Dans une étude de faisabilité et d'efficacité chez 31 patients atteints d'AEH, le délai du début de crise au début du traitement

était significativement raccourci après entraînement à l'auto-administration (62). De plus, les durées entre le début de crise et début d'amélioration des symptômes et la fin complète des symptômes étaient significativement diminuées dans le groupe de patients auto-traités(62).

Dans cette étude, la contribution relative des 2 facteurs de risque (atteinte laryngé et de la face) dans la décision d'hospitalisation varie probablement selon les circonstances d'arrivée. Les circonstances d'arrivée ont pu masqué d'autres facteurs influant. Arriver avec des secours spécialisés n'était pas nécessairement associé à une sévérité de l'atteinte et n'était pas un facteur de risque. Au contraire, arriver avec des secours spécialisés a pu protéger de l'hospitalisation en débutant précocement un traitement spécifique dans un certain nombre de cas. Toutefois, le nombre d'arrivées par secours spécialisés était trop faible pour analyser leur effet sur la morbidité.

Le délai médian entre le début de crise et l'arrivée aux urgences était relativement long (5,6 heures) mais celui entre l'arrivée aux urgences et l'administration du traitement spécifique était seulement de 14 minutes. Le management optimal des patients pourrait encore contribuer à diminuer le temps nécessaire à l'administration des traitements spécifiques depuis le début d'une crise et ce d'autant qu'il permet une résolution plus rapide des crises dans 2 études antérieures(63,64). La mise en place, par les urgentistes, de recommandations de traitements systématiques des crises aiguës associées à des fiches réflexes donnent de bons résultats dans notre étude sur le délai entre le 1^{er} contact médical (arrivée aux urgences ou secours pré-hospitaliers) et l'administration des traitements. Toutefois, une meilleure éducation des patients pourraient réduire le délai du début de crise au 1^{er} contact médical. Ce délai long entre le début de crise et le 1^{er} contact médical indique que les patients hésitent encore avant de se traiter.

Nous relevons plusieurs limites dans notre étude. La principale est le petit nombre de crises d'AEH étudiées. Les points forts de notre étude sont le recueil prospectif et standardisé des événements qui ont conduit à l'hospitalisation (type des crises, traitements et délais de prise en charge). Toutefois, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à toutes les crises aiguës d'AE, comme les plus sévères, pour lesquelles une admission directe en réanimation est nécessaire et sur lesquelles les auteurs n'ont pas d'information.

En conclusion, la plupart des patients ont recours aux urgences car ils sont en rupture de traitement et ne connaissent pas l'auto-administration des traitements spécifiques d'urgence.

Le traitement à domicile par icatibant pourrait éviter l'hospitalisation. Les atteintes laryngée et de la face sont des facteurs de risque associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'AEH. Les soins apportés aux patients présentant des crises aiguës d'AEH devraient être améliorés par la mise en place de recommandations de traitement systématique à l'arrivée aux urgences. Une étude prospective est nécessaire pour évaluer l'impact de mesures qui pourraient réduire le temps entre le début de crise et le 1^{er} contact médical.

Article 3.

Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks : a multicenter study

Nicolas JAVAUD, Anne GOMPEL, Laurence BOUILLET, Isabelle BOCCON-GIBOD,
Delphine CANTIN, Nadia SMAITI, Françoise CARPENTIER, Marouane BOUBAYA, David
LAUNAY, Frédéric ADNET, Olivier FAIN

Ann Allergy Asthma Immunol 2015 ; 114 : 499-503



Contents lists available at ScienceDirect



Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study



Nicolas Javaud, MD, MS^{*,†}; Anne Gompel, MD, PhD[‡]; Laurence Bouillet, MD, PhD[#]; Isabelle Boccon-Gibod, MD[§]; Delphine Cantin, MD[¶]; Nadia Smaiti, MD^{††}; Françoise Carpentier, MD^{**}; Marouane Boubaya, MS[§]; David Launay, MD, PhD^{††}; Frédéric Adnet, MD, PhD^{*,†}; and Olivier Fain, MD[†]

^{*}Service des Urgences, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Bondy, France

[†]Service de Médecine Interne, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Bondy, France

[‡]SAMU-SMUR 93, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, Bobigny, France

[§]Unité de Recherche Clinique, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, Bobigny, France

[¶]Département d'Endocrinologie Gynécologique, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel Dieu, Université Paris 5, Paris, France

^{**}Service des Urgences, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel Dieu, Université Paris 5, Paris, France

[#]Service de Médecine Interne, Centre de Référence sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), CHU de Grenoble, Grenoble, France

^{††}Service des Urgences, Centre de Référence sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), CHU de Grenoble, Grenoble, France

[†]Service de Médecine Interne, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Université de Lille, CHRU de Lille, Lille, France

^{††}Service des Urgences, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Université de Lille, CHRU de Lille, Lille, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received for publication February 10, 2015.

Received in revised form March 25, 2015.

Accepted for publication April 5, 2015.

ABSTRACT

Background: Acute attacks of hereditary angioedema are characterized by recurrent localized edema. These attacks can be life threatening and are associated with substantial morbidity and mortality.

Objective: To determine factors associated with hospital admission of patients with an acute attack of hereditary angioedema presenting at the emergency department.

Methods: This was a multicenter prospective observational study of consecutive patients (January 2011 through December 2013) experiencing an acute hereditary angioedema attack and presenting at the emergency department at 1 of 4 French reference centers for bradykinin-mediated angioedema. Attacks requiring hospital admission were compared with those not requiring admission.

Results: Of 57 attacks in 29 patients, 17 (30%) led to hospital admission. In multivariate analysis, laryngeal and facial involvements were associated with hospital admission (odds ratio 18.6, 95% confidence interval 3.9–88; odds ratio 7.7, 95% confidence interval 1.4–43.4, respectively). Self-injection of icatibant at home was associated with non-admission (odds ratio 0.06, 95% confidence interval 0.01–0.61). The course was favorable in all 57 cases. No upper airway management was required.

Conclusion: Most patients attended the emergency department because they were running out of medication and did not know that emergency treatment could be self-administered. Risk factors associated with hospital admission were laryngeal and facial involvement, whereas self-injection of icatibant was associated with a return home.

© 2015 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Reprints: Nicolas Javaud, MD, MS, Service des Urgences, Hôpital Jean-Verdier, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Université Paris 13, 13 avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy Cedex, France; E-mail: nicolas.javaud@mr.caphp.fr.

Disclosures: Dr Gompel is on the advisory boards of Shire France and CSL Behring France and lectures for ViroPharma. Drs Bouillet and Boccon-Gibod are on the advisory boards of Shire France and CSL Behring France. Dr Launay is on the advisory boards of Shire France, CSL Behring France, and ViroPharma. Dr Fain is a board member of Shire France and CSL Behring France. Drs Javaud, Cantin, Smaiti, Carpentier, and Adnet and Ms Boubaya have nothing to disclose.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annall.2015.04.005>

1081-1206/© 2015 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease. In Europe, the prevalence is 1 of 50 to 100,000 regardless of ethnicity.¹ The form with C1-inhibitor (C1-INH) deficiency is an autosomal dominant disorder, although 25% of cases with C1-INH deficiency are due to a spontaneous mutation in individuals with no family history of the disease.^{2,3} Patients with decreased plasma C1-INH levels (50% below normal) but normal C1-INH activity levels (85% of patients) have type I disease. Patients with normal plasma C1-INH levels but

Table 1
Treatments recommendations

Condition	Treatment recommendations
Severe attacks (laryngeal, face, abdominal)	as soon as possible, administer icatibant (Firazyr ^a) 30 mg subcutaneously, except in children and pregnant women, or C1-inhibitor concentrate (Berinert ^b) 20 IU/kg intravenously; gain control of upper airway
Nonsevere attacks (limbs, genitals)	tranexamic acid 1 g/6 h except when breastfeeding, thromboembolic pathology
If intubation in emergency condition	C1-inhibitor concentrate (Berinert) 20 IU/kg intravenously during induction
Patients' medical contacts	systematically contact a patient's medical contact

^aManufactured by Shire (Lexington, Massachusetts).

^bManufactured by CSL Behring (King of Prussia, Pennsylvania).

low C1-INH activity levels have type II disease. Patients with a family history of the disease but a normal C1-INH level present a mutation of the gene encoding human coagulation factor XII (Hageman factor) or have HAE of unknown origin (U-HAE).^{2,3} Diagnosis of U-HAE is based solely on clinical findings because plasma C1-INH levels and activity are normal and an HAE-associated mutation in factor XII gene is absent.

Acute attacks are characterized by recurrent subcutaneous swelling without itching lasting for 2 to 5 days.² These attacks affect the upper and lower limbs, external genital organs, and face. Painful abdominal attacks and upper airway obstruction can occur in severe cases.³ Morbidity and mortality remain substantial, although guidelines are available for the specific treatment of acute HAE attacks.^{3–5}

In a retrospective study of 457 patients with HAE in the United States, 73 (16%) presented at the hospital emergency department (ED) with an acute attack and 59% were admitted to the hospital.⁶ A recent retrospective study in 193 patients with HAE in France reported a rate of approximately 8 attacks per year per patient, with approximately 11% of patients turning up at the ED or admitted to the hospital.⁷ Neither of these studies described the characteristics of the attacks or the factors that might predict hospital admission. The aim of the present study was to determine the factors associated with hospital admission in patients presenting at the ED with acute HAE attacks.

Methods

Patients and Setting

This was a multicenter prospective observational study in consecutive patients who consulted the ED of each of 4 hospitals accommodating reference centers for bradykinin-mediated angioedema from January 2011 through December 2013. These centers (a network of 13 in all) were accredited in 2006 by the French Ministry of Health with the objective of improving access to diagnosis and therapy for patients with HAE. The authors approached all 13 centers in December 2010. Eight centers did not respond, 4 participated in the study (Bondy, Grenoble, Lille, and Paris), and 1 lacked a sufficiently large patient number for participation. All 4 participating centers were implementing a therapeutic education program based on guidelines for systematic treatment of severe acute attacks (abdominal, facial, or of the upper airways) and for prophylaxis of recurrent attacks, and all offered nurse-led sessions on self-administration of specific therapy for an attack.^{3–5,8} Patients were encouraged to carry a rare-disease identification card giving their physician's contact details and emergency and long-term treatments. The EDs of these 4 reference centers had emergency instruction sheets on HAE management at their disposal (Table 1), enabling a service that functioned at 24 hours a day, 7 days a week, and 365 days a year.

Patients with an acute attack of angioedema presenting at the ED of 1 of the 4 reference centers were included in the study. Inclusion criteria were a documented diagnosis of HAE (type I or II, HAE with gene mutation, or U-HAE).^{2,3} The diagnosis had been

confirmed by a specialist in HAE based on patient history, functional and antigenic C1-INH levels, and genetic data. Exclusion criteria were a diagnosis of angioedema other than HAE (acquired angioedema with C1-INH deficiency and low C1q level, angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema, and histamine-induced angioedema).

This study complied with Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for observational studies.⁹ The protocol was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes d'Île de France 10). According to French legislation, no written informed consent was required. All patients were informed of the study plan. No opposition was voiced.

Data Collection and Analysis

For each attack, the emergency physicians prospectively collected standardized clinical data, including those laid out in the most recent Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) guidelines²: patient sex, age, type of angioedema, rare-disease identification card, time since diagnosis, personal history of angioedema (visits to the ED during previous year, admissions to intensive care unit, and history of intubation and of tracheotomy), ongoing long-term treatment, possible trigger of attack, reason for presentation at the ED, means of transport to the ED, day and time of onset of symptoms, day and time of arrival at the ED, edema site, self-administered home therapy, treatment administered in the ED, time treatment started, and course of attack (onset of symptom relief and time of symptom resolution). Facial edema was defined as swelling of 1 or 2 lips and/or 1 or 2 cheeks and/or 1 or 2 eyelids. Upper airway involvement was defined as laryngeal swelling and/or macroglossia.

The following times were calculated: time (in hours) before ED arrival (time of symptom onset to time of arrival), time (in minutes) before therapy (time of ED arrival to hour of icatibant or C1-INH injection), time (in hours) from attack onset to treatment start (time of symptom onset to hour of icatibant or C1-INH concentrate injection), time (in hours) to symptom relief (hour of icatibant or C1-INH concentrate injection to hour of onset of symptom relief).

Acute attacks requiring admission to the hospital were compared with those not requiring admission.

Statistical Methods

Quantitative variables are presented as medians with interquartile ranges and qualitative data are presented as numbers with percentages. Variables associated with hospital admission were identified using a logistic regression model based on generalized estimating equations because each patient could have experienced more than 1 attack. A stepwise multivariate analysis was performed with sex, age, type of attack, and treatment as candidate variables. All tests were 2-sided. A *P* value less than .05 was considered significant. R 2.15.2 statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for analysis.

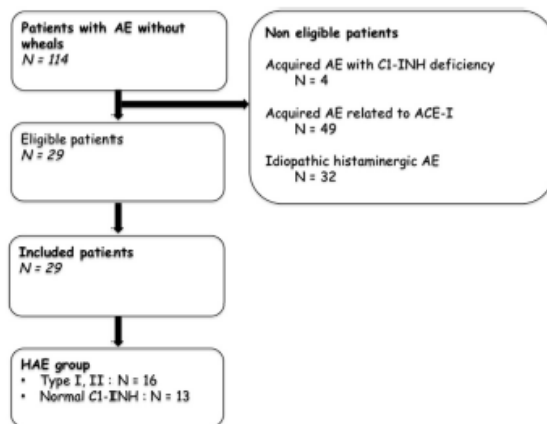


Figure 1. Flowchart of population. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AE, angioedema; C1-INH, C1-inhibitor; HAE, hereditary angioedema.

Results

Patient Characteristics

Fifty-seven attacks in 29 patients (Fig 1) were analyzed, of which 17 (30%) led to hospital admission. Most patients were young (median age <30 years) and female (66%; Table 2). Diagnosis tended to be recent. The predominant HAE type was C1-INH deficiency (types I and II). Eight of the 13 patients (62%) with a normal C1-INH level had a mutation of the Hageman factor gene. The 5 other patients had U-HAE (ie, clinical symptoms of the disease, ≥ 1 family member with symptoms, normal plasma C1-INH level and activity, and no mutation). In these 5 patients, attacks were triggered by a contraceptive pill or pregnancy. Ten patients (34%) had already made a visit to the ED the previous year, 6 (21%) had been admitted to intensive care, and 3 (10%) had undergone upper airway management (intubation in 2 patients and tracheotomy in 1 patient). Seventeen patients (58%) were on long-term treatment with androgens ($n = 3$) or tranexamic acid ($n = 14$), but no patient was receiving prophylactic C1-INH concentrate.

Acute Attacks and Hospital Admission

The sites of the acute attack prompting the ED visit were the face (28 of 57, 49%), abdomen (23 of 57, 40%), the larynx (18 of 57, 32%), the tongue (9 of 57, 16%), and limbs (8 of 57, 14%; Table 3). Eighteen attacks were multisite. The main reason for the ED visit was running out of emergency home therapy (26 of 57, 46%) followed by symptom intensity (18 of 57, 32%) and being unaware that emergency treatment could be self-administered (13 of 57, 23%). Home therapy had been administered to treat 20 of 57 (35%) attacks within a median time of 8 hours (5.9–13.1 hours) in 15 of 20 cases (75%) by icatibant self-injection (30 mg subcutaneously) and in 5 of 20 cases by nurse-administered intravenous C1-INH concentrate (20 IU/kg). Most patients arrived at the ED on their own initiative (42 of 57 visits, 74%) rather than being sent by their family practitioner or being transported by emergency medical services (EMS). Patients had their rare-disease identification card with them at 27 of 57 visits (50%). The trigger was identified for 31 attacks: stress ($n = 11$, 35%), trauma ($n = 7$, 23%), estrogen in the form of contraception or pregnancy ($n = 7$, 23%), infection ($n = 4$, 13%), and discontinuation of prophylaxis ($n = 2$, 6%). All 57 attacks were treated at arrival to the ED by C1-INH concentrate (20 IU/kg intravenously; 32 of 57, 56%) or by icatibant self-injection (30 mg subcutaneously; 25 of 57, 44%). For the 17 attacks (30%), the patient

Table 2

Patient characteristics

Characteristics	Patients (n = 29)
Male patients, n (%)	10 (34)
Age (y), median (IQR)	29 (26–36)
Time since diagnosis (y), median (IQR)	3 (1–8)
HAE type, n (%)	
Type I	15 (52)
Type II	1 (3)
Normal C1-INH level	13 (45)
History of angioedema, n (%)	
ED visit during previous year	10 (34)
Admission to intensive care	6 (21)
Upper airway management	3 (10)
Intubation	2 (7)
Tracheotomy	1 (3)
Long-term treatment, n (%)	
Androgens	3 (10)
Tranexamic acid	14 (48)
C1-INH concentrate	0 (0)

Abbreviations: C1-INH, C1-inhibitor; ED, emergency department; HAE, hereditary angioedema; IQR, interquartile range.

was admitted to the hospital (13 in the short-stay unit, ie, <24 hours, of the ED and 4 to the reference center). The course was favorable for all 57 attacks. No upper airway management was required.

In univariate analyses, hospital admission was significantly more common than a return home for swelling of the larynx, tongue, or face and significantly less common after home icatibant self-injection (Table 3). Hospital admission also was more common than a return home for multisite attacks and delayed symptom relief on therapy. It was less common for abdominal attacks, prompt ED arrivals, and specific C1-INH concentrate treatment in the ED. However, these differences were not significant (Table 3). In multivariate analysis (Table 4), face and larynx involvements were associated with, respectively, 8- and 19-fold higher risks of hospital admission (odds ratio [OR] 18.6, 95% confidence interval [CI] 3.9–88, $P = .0002$; OR, 7.7, 95% CI 1.4–43.4, $P = .02$, respectively) and icatibant self-injection before the ED visit was associated with an 11-fold lower risk of admission (OR 0.06, 95% CI 0.01–0.61, $P = .017$). Prompt ED arrival did not quite reach the significance level in the multivariate analysis (OR 0.91, 95% CI 0.82–1.01, $P = .066$).

Discussion

Hospital admission of patients experiencing an acute HAE attack was common in this study (30% rate). The main risk factors for admission were face and larynx involvement, and home icatibant therapy lowered the risk.

The most significant risk factor in this study was laryngeal edema, which affects half the patients with HAE at least once during their lifetime.^{10,11} Its incidence was high (32% on ED arrival). The relation between laryngeal edema and ED visits is well known as is, according to 2 retrospective studies, the relation with subsequent hospital admission.^{11,12} Facial edema, with an even higher incidence (49%) than laryngeal edema, also was a significant risk factor for hospital admission. Facial edema was never followed by laryngeal edema in the present study unlike in the retrospective study by Bork et al¹³ in which it preceded laryngeal edema in 29% of episodes. This was probably because all episodes in the present study were treated by C1-INH concentrate or icatibant at patient arrival. Laryngeal and facial edemas are independent severity criteria associated with hospital admission and account for the morbidity and socioeconomic burden of the disease.⁵ Although the incidence of macroglossia also was high in the present study (16%), macroglossia was a significant factor for hospital admission only in the univariate analysis and not in the multivariate analysis. The

Table 3

Comparison of episodes (n = 57) as a function of hospital admission in 29 patients making ED visits

	Admitted (n = 17)	Not admitted (n = 40)	OR (95% CI)	P value
HAE type, n (%)				
Type I/II	12 (71)	23 (57)	1	
Type III	5 (29)	17 (43)	0.56 (0.6–2.1)	.4
Rare-disease identification card, n (%)	7 (41)	20 (50)	0.7 (0.3–1.9)	.49
ED arrival, n (%)				
Own initiative	9 (53)	33 (82)	1	
Referred by family practitioner	3 (18)	3 (8)	0.27 (0.05–1.51)	.14
EMS	5 (29)	4 (10)	1.3 (0.2–9.0)	.83
Reason for ED visit, n (%)				
No specific treatment supply	8 (47)	18 (45)	1	
Unaware of self-administration	5 (29)	8 (20)	1.4 (0.3–6.6)	.67
Symptom intensity	4 (24)	14 (35)	0.64 (0.16–2.7)	.54
No trigger, n (%)	8 (47)	18 (45)	1.1 (0.32–3.67)	.89
Site, n (%)				
Abdomen	4 (24)	19 (48)	0.34 (0.09–1.24)	.10
Face	12 (71)	16 (39)	3.6 (1.0–12.6)	.045
Larynx	11 (65)	7 (18)	8.6 (2.8–26.3)	.0001
Tongue	6 (35)	3 (8)	6.7 (1.3–34.9)	.02
Limbs	1 (6)	7 (18)	0.3 (0.02–4.2)	.37
Multisite	9 (53)	9 (23)	3.9 (0.72–20.8)	.11
Home therapy, n (%)				
C1-INH concentrate	2 (13)	3 (9)	1.4 (0.23–8.64)	.69
Icatibant	2 (12)	13 (33)	0.27 (0.06–1.25)	.09
Treatment in ED, n (%)				
C1-INH concentrate	8 (47)	24 (60)	0.6 (0.14–2.6)	.49
Icatibant	9 (53)	16 (40)	2.6 (0.54–12.7)	.23
Time, median (IQR)				
ED arrival (h)	6.5 (3.8–12.7)	6.0 (2.9–12.0)	0.93 (0.85–1.02)	.15
ED arrival to treatment (min)	16 (7–25)	10 (2–20)	1.75 (0.35–8.6)	.49
Episode onset to treatment (h)	6.5 (3.7–11.8)	7.4 (6.0–13.7)	1.47 (0.79–2.44)	.13
Onset of symptom relief (min)	60 (34–123)	50 (33–98)	1.19 (0.82–1.73)	.36

Abbreviations: C1-INH, C1-inhibitor; CI, confidence interval; ED, emergency department; EMS, emergency medical services; HAE, hereditary angioedema; IQR, interquartile range; OR, odds ratio.

incidence of painful abdominal attacks (40%) and attacks of the limbs (14%) was lower in the present study than in previous studies (90%).^{14,15}

The incidence of laryngeal and facial edemas was considerably higher in the present study than reported in a prospective uncontrolled open study (32% vs 5% and 49% vs 4%, respectively) and in a large-scale survey.^{13,14} Possible explanations for the discrepancy are a large proportion of type II HAE and U-HAE cases with these symptoms and selection of the most severe HAE cases in the present study because many episodes must have resolved on home self-administration of specific therapy. In the large-scale survey, all episodes regardless of site were treated in the hospital by C1-INH concentrate.¹⁴ No patient in the present study died or required upper airway management during follow-up, whereas in a study of 728 patients with HAE conducted before the introduction of specific emergency therapy, the mortality rate from asphyxiation owing to laryngeal edema was high (70 of 214 deceased patients).¹⁰

The present study established that home subcutaneous icatibant self-injection by patients with HAE protected against hospital admission. Of the 33% of acute attacks without patient admission, the patient had promptly self-administered icatibant. This is a strategy the authors recommend. Conversely, home administration of C1-INH concentrate had no protective effect, perhaps because of

Table 4

Factors associated with hospital admission in a multivariate logistic regression analysis

	OR (95% CI)	P value
Site		
Face	7.7 (1.4–43.4)	.02
Larynx	18.6 (3.9–88)	.0002
Home therapy using icatibant	0.06 (0.01–0.61)	.017
Time for arrival at ED	0.91 (0.82–1.01)	.066

Abbreviations: CI, confidence interval; ED, emergency department; OR, odds ratio.

the small number of attacks (9%) thus treated. The present results on icatibant confirm the findings of a prospective study in which 97 patients with HAE who were trained to self-administer icatibant were able to recognize HAE attacks and decide when to inject, thereby avoiding hospital admission.¹⁶ Self-administration of C1-INH concentrate also has been shown to be effective.¹⁷ In an evaluation of its feasibility and efficacy in 31 patients with HAE, the time from attack onset to start of treatment was significantly shorter after than before training in self-injection.¹⁸ Times from attack onset to symptom relief or resolution also were significantly shorter.

In the present study, the relative contribution of the 2 significant risk factors (laryngeal and facial edema) in the decision to admit the patient to the hospital could have varied according to the mode of patient arrival, which could have masked other important contributory factors. Transport by EMS was not necessarily associated with attack severity and was not a risk factor for admission. In some cases, prompt specific treatment by EMS could have avoided hospital admission. However, the number of arrivals by EMS was too small for an analysis of its impact on morbidity.

Median time from attack onset to ED arrival was fairly long (5.6 hours) but that from ED arrival to specific therapy was just 14 minutes. Optimal patient management could further shorten the overall time and moreover has been shown to lead to faster resolution of attacks.^{19,20} Implementation by EMS in the present study of guideline-recommended systematic treatment of acute attacks, through use of emergency instruction sheets, yielded good results for time from first contact to a health care professional (patient arrival at the ED or EMS arrival at home) to therapy. However, better patient education might shorten the time from attack onset to first contact. The long delay from attack onset to ED arrival indicates that patients still hesitate to self-administer treatment. Despite the recommendations of the referring physicians, only 50% of patients had their emergency card with them and 23% had taken estrogen.

The main limitation of this study is the small number of HAE attacks studied. Strengths are its prospective design and straightforward standardized data collection on attacks prompting hospital admission (type of attack, treatments, and management times). However, these findings cannot be generalized to all acute HAE attacks, such as the most severe attacks requiring direct admission to intensive care, on which the authors have no information.

In conclusion, most patients attended the ED because they were running out of medication or were unaware that emergency treatment could be self-administered. Home icatibant self-injection helps avoid hospital admission. Laryngeal and facial edemas are independent risk factors associated with hospital admission. The care of patients for an acute HAE episode should be improved by implementation of guidelines recommending systematic treatment on ED arrival. A prospective study is required to evaluate the impact of measures that might shorten the time from attack onset to first contact with a health care professional.

References

- [1] Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012;379:474–481.
- [2] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602–616.
- [3] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1491–1493.
- [4] Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:22.
- [5] Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an international working group. *Allergy*. 2012;67:147–157.
- [6] Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:314–320.e2.
- [7] Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:290–294.
- [8] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:24.
- [9] Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297.
- [10] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:692–697.
- [11] Javaud N, Karami A, Stirnemann J, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med*. 2013;31:124–129.
- [12] Javaud N, Floccard B, Gontier F, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study [published online ahead of print]. *Eur J Emerg Med*. 2015;31:124–129.
- [13] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119:267–274.
- [14] Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66:1604–1611.
- [15] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119:267–274.
- [16] Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*. 2014;69:305–314.
- [17] Boysen HB, Bouillet L, Ayygören-Pürsün E. Challenges of C1-inhibitor concentrate self-administration. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(Suppl 1):21–25.
- [18] Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:904–908.
- [19] Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:211–215.
- [20] Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8:e53773.

Problématique 4

Angioœdème secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : sévérité des crises, traitement et admission à l'hôpital dans une étude prospective multicentrique

Justification scientifique

L'incidence des AE secondaires aux IEC varie durant le traitement de 0,2 à 0,7% après l'instauration de traitement et correspond à un nombre substantiel de cas(15–17). Compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus (douze millions dont 25% sous IEC)(19), de diabétiques(20) (trois millions dont 40 % sous IEC) et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus(21) en France, le nombre de cas potentiels d'AE sous IEC n'est pas négligeable. Le nombre de cas d'AE sous IEC n'a cessé d'augmenter dans une étude observationnelle rétrospective sur 5 ans aux États-Unis. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 recours aux urgences par an(22).

Les AE secondaires aux IEC sont caractérisés par des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux localisés et transitoires. Contrairement aux AEH, ils touchent préférentiellement la face(1) et non pas l'abdomen(8). Ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte des voies aériennes supérieures(1,28). Le traitement en urgence des formes graves comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces(8). Le concentré de C1 inhibiteur a été utilisé avec succès dans des cas cliniques(37,38,65). Récemment, un essai de phase 2 a rapporté l'efficacité de l'icatibant en comparaison avec un traitement associant antihistaminique et corticoïdes(26) et une série observationnelle de treize patients a suggéré l'efficacité potentielle de l'icatibant(25).

Pour une prise en charge optimale, les médecins urgentistes doivent ainsi connaître les caractéristiques des AE associés aux IEC, leur traitement (concentré de C1-INH et icatibant). Également, la mise à disposition des traitements spécifiques, concentré de C1 inhibiteur et icatibant doit être organisée(47).

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude prospective observationnelle multicentrique était de déterminer les caractéristiques principales des AE associés aux IEC et ainsi les facteurs associés à une hospitalisation après un recours aux urgences pour une crise aigüe d'AE.

2. MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de tous les patients consécutifs ayant eu recours à un des 4 services d'urgences du Nord-Est parisien entre Avril 2012 et Décembre 2014 pour un AE secondaire aux IEC. Le SAMU 93 a organisé la mise à disposition permanente (24h/24) des traitements spécifiques (concentré de C1-INH et icatibant) et l'a associé à une expertise médicale téléphonique. En effet, le SAMU dispose des moyens logistiques pour le stockage des traitements et pour un éventuel acheminement vers les patients ou les établissements de soins le demandant 24h/24(66). De plus, le SAMU peut apporter une réponse téléphonique permettant une expertise 24h/24 tous les jours de l'année(66). Cette filière de soins reposait sur la sensibilisation des services d'urgence par des affiches, sur la mise à disposition de fiches réflexes pour les médecins des urgences indiquant les recommandations sur la prise en charge en urgence et sur la prophylaxie des récurrences(39), sur la mise en place de 2 référents SAMU. Ces référents étaient membre, du centre de référence sur les angioœdèmes à kinines et du conseil national scientifique pour les angioœdèmes à kinines, joignable par le médecin régulateur en cas de nécessité. Tous les patients étaient revus à distance de l'épisode aigu pour réaliser un bilan biologique complémentaire et évaluer la survenue d'éventuelles récurrences. Notre étude respecte les recommandations STROBE pour le report des études observationnelles(43).

Critères d'inclusion

Le critère d'inclusion était un diagnostic d'angioœdème chez un patient sous IEC. Le diagnostic était confirmé prospectivement par un médecin expert sur l'angioœdème sur la base de l'histoire médicale du patient, de l'examen clinique, de l'inefficacité d'un traitement antihistaminique, corticoïde et adrénaline, sur les niveaux fonctionnels et antigéniques de C1-INH et sur l'étude génétique.

Les patients étaient admis dans un des 4 services d'urgences de l'étude pour une crise aiguë d'angioœdème.

Critères de non inclusion

Le critère de non inclusion était un diagnostic d'AE autre qu'un AE secondaire aux IEC (AEH, AE par déficit acquis en C1 inhibiteur, AE histaminique). Les patients qui présentaient, lors du recours aux urgences pour AE, une urticaire, une fièvre, un antécédent familial d'AE ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dans leur traitement n'étaient pas inclus dans l'étude.

Données recueillies

Pour chaque crise, les données collectées étaient standardisées. Ainsi, les médecins urgentistes collectaient prospectivement les données suivantes: sexe, âge, molécule d'IEC, date d'instauration du traitement, histoire personnelle de l'AE (recours aux urgences, antécédent d'hospitalisation en réanimation, antécédent d'intubation, de trachéotomie), traitement au long cours au moment de la crise, recherche d'un facteur déclenchant, jour et heure du début des symptômes, jour et heure d'arrivée aux urgences, localisation de la crise, caractère évolutif de l'œdème à l'arrivée aux urgences, traitement administré aux urgences, heure de début du traitement, évolution de la crise (début d'amélioration des symptômes et fin totale des symptômes), décision ou non d'arrêt du traitement IEC, suivi du patient en mois, récurrence de l'AE après arrêt du traitement. Une photographie de l'œdème (de la face et/ou de la langue) était enregistrée dans le dossier médical en accord avec les patients.

Les données recueillies ont permis de calculer les délais suivants : délai (en heures) d'arrivée aux urgences (heure de début des symptômes – heure d'arrivée aux urgences), délai (en heures) avant décision de traitement (heure de début des symptômes – heure de prise de décision de traitement ou non), délai (en minutes) avant traitement (heure d'arrivée aux urgences – heure d'injection du traitement par icatibant ou concentré de C1-INH), délai (en heures) de début de fin des symptômes (heure d'injection du traitement spécifique par icatibant ou concentré de C1-INH – heure de début d'amélioration des symptômes).

Les crises aiguës nécessitant une hospitalisation après passage aux urgences étaient comparées aux crises aiguës ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Traitements spécifiques

Le traitement spécifique pour une crise d'AE secondaire aux IEC était soit du concentré de C1-INH (20 UI/kg de flacon de 500UI chacun), soit de l'icatibant en sous-cutané (30 mg en seringue pré-rempli) selon la disponibilité.

Définitions

L'œdème de la face était défini comme un œdème d'une ou 2 lèvres et/ou une ou 2 joues et/ou une ou 2 paupières. L'atteinte des voies aériennes supérieures était définie comme un œdème de la langue et/ou du larynx (dysphonie et/ou dysphagie et/ou dyspnée) et/ou de la luette. La progression de l'œdème était définie comme un œdème progressif observé par le médecin.

Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient données en médiane avec leur intervalle interquartile (IQR) et les variables qualitatives en nombres et pourcentages. Pour les variables qualitatives, les différences étaient observées par le test du chi-2 ou par le test exact de Fischer si les critères de validation n'étaient pas réunis. Les variables associées à l'admission hospitalière à partir des urgences étaient identifiées en utilisant un modèle de régression logistique. Une analyse multivariée a été réalisée avec une sélection pas à pas des variables : sexe, âge, sites de crises, et traitement. Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative. Nous avons utilisé le logiciel R 2.15.2 (R foundation, Vienne, Autriche).

Les crises aiguës nécessitant une hospitalisation après passage aux urgences étaient comparées aux crises aiguës ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Aspects éthiques

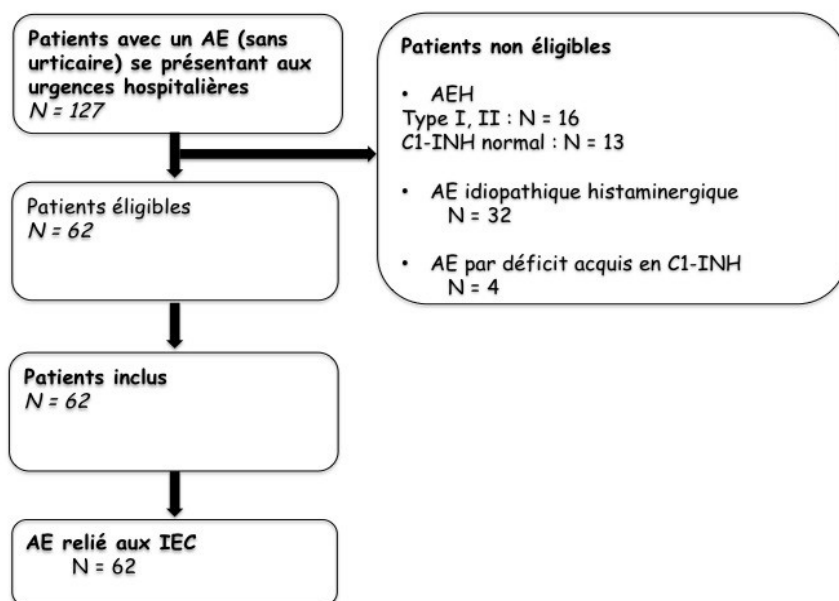
L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes d'Ile de France 10. Un consentement signé n'était pas nécessaire en accord avec la loi française. Une information systématique aux patients était donnée sur le déroulement de l'étude. Aucune opposition n'a été observée.

3. RESULTATS

Caractéristiques des patients

Au total, 127 patients se sont présentés dans un des 4 services d'urgence avec une crise aiguë d'AE (**Figure 1**). Sur ces 127 patients, 65 n'étaient pas éligibles pour l'étude (29 cas d'AEH, 32 cas d'AE idiopathique histaminergique et 4 cas d'AE acquis par déficit en C1-INH). L'ensemble des 62 patients éligibles avaient un AE associé aux IEC et étaient inclus dans l'étude (**tableau 1**).

Figure 1 : Diagramme de flux des patients



AE, angioœdème ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AEH, angioœdème héréditaire ; C1-INH, C1-inhibiteur

Tableau 1 : caractéristiques des patients sous IEC

	Patients n = 62
Sexe masculin, n (%)	35 (56)
Age médian, (IQR)	63 (54-74)
Médicaments, n (%)	
perindopril	21 (34)
ramipril	15 (24)
enalapril	13 (21)
lisinopril	7 (11)
trandolapril	5 (8)
captopril	1 (2)
Indication du traitement IEC, n (%)	
Hypertension	45 (73)
Cardiopathie ischémique avec hypertension	9 (14)
Cardiopathie ischémique sans hypertension	5 (8)
Maladie rénale sans HTA	3 (5)
Histoire de l'AE, délai (en mois)	
Premier recours aux urgences, n (%)	41 (66)
Début IEC - 1 ^{er} épisode d'AE, médiane (IQR)	12 (1- 49)
Chez les 21 (34%) patients qui ont fait plusieurs crises	
Nombre de crises/patient avant le diagnostic, médiane (IQR)	3 (1-3)
Début IEC – urgences, médiane (IQR)	22 (3-90)

N, nombre ; IQR, interquartile ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AE ; angioœdème ;

Une majorité de patients était des hommes (56%) de plus de 60 ans (âge médian de 63 ans). Vingt-trois (37%) patients étaient de couleur de peau noire. Le traitement IEC en cause était principalement le perindopril dans 1/3 des cas, le ramipril dans 1/4 des cas et l'énalapril dans 1 cas sur 5. Le lisinopril, le trandolapril et le captopril étaient retrouvés à une fréquence moindre. La principale indication du traitement IEC était une hypertension dans près de 3/4 des cas (**tableau 1**). Chez 41 (66%) patients, l'AE associé aux IEC était diagnostiqué lors du premier épisode d'AE conduisant à un recours aux urgences. Celui-ci survenait après une médiane de début de traitement de un an. Les 21 (34%) patients restants avaient déjà présentés une médiane de 3 crises aiguës sur les 22 mois après l'instauration du traitement et avant le diagnostic. Trois (38%) des 8 patients diabétiques avaient un traitement par vildagliptine depuis 8 jours. Un patient avait un traitement par distilbène depuis 1 mois dans le cadre d'une rechute de cancer de la prostate.

Crises d'AE

Les localisations des crises aiguës d'angioœdème entraînant un recours aux urgences sont représentées dans la **figure 2** et le **tableau 2**. Elles comprenaient au moins une atteinte de : la lèvre supérieure (34/62, 55%), la langue (27/62, 44%), les joues (26/62, 42%), la lèvre inférieure (25/62, 40%), le larynx (15/62, 24%) et la luette (3/62, 5%). Les voies aériennes supérieures étaient atteintes dans 30 (48%) cas. Quatorze (22%) patients avaient plusieurs localisations œdémateuses simultanées. Parmi ces quatorze patients, le nombre médian (25^{ème} - 75^{ème} percentile) de sites atteints était de 4 (3-5) (**figure 2**). Les patients arrivaient aux urgences après une médiane de début d'œdème de 5,8 (3,1-9,3) heures. La pression artérielle médiane était de 145 (130-160) / 80 (75-90) mmHg, la fréquence cardiaque médiane de 81 (74-90) battements / minute, la saturation artérielle en oxygène de 98 (97-99), la température médiane de 36,8 (36,4-37) °C. Une patiente présentait une dyspnée inspiratoire avec une saturation en oxygène à 86% en air ambiant nécessitant une intubation trachéale immédiate. Quarante trois (70%) patients ont reçu un traitement antihistaminique, 35 (56%) un traitement corticoïde et 5 (8%) un traitement par adrénaline. Quarante et un (66%) patients ont reçu un traitement spécifique par icatibant ou concentré de C1 inhibiteur. Dans la majorité des cas (30/41, 73%), ce fut une injection de 30 mg d'icatibant en sous-cutanée. Dans les 11 (27%) cas restants, ce fut une injection intraveineuse de 20 UI/kg de concentré de C1 inhibiteur. Le délai médian de début d'amélioration des symptômes était significativement plus court chez les patients traités (par icatibant ou concentré de C1 inhibiteur) que non traités (0.5 [0.5-1.0])

heures versus 3.9 [2.5-7.0] heures ; $p < 0.0001$). Il n'existait pas de différence significative sur le délai médian de début d'amélioration des symptômes entre le concentré de C1 inhibiteur et l'icatibant (0.5 [0.5-1.3] heures versus 0.5 [0.4-1.0] heures ; $p = 0.49$) même si le délai d'instauration du traitement était significativement plus court chez les patients traités par icatibant en comparaison des patients traités par concentré de C1 inhibiteur (1.0 [0.5-1.8] heure versus 2.0 [1.7-3.0] heures ; $p = 0.02$).

Figure 2 : incidence par site et nombre médian d'atteintes cliniques par patient et par localisation

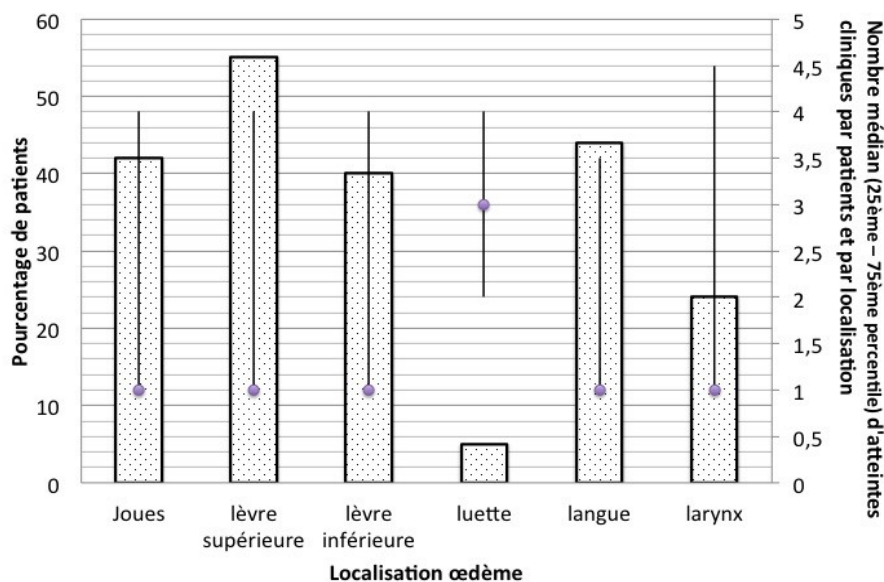


Table 2. Présentation clinique et traitement à l'arrivée

	Hospitalisé n = 27	Domicile n = 35	P value
Sexe, masculin (%)	15 (56)	20 (57)	1
Age médian, années (IQR)	63 (54-74)	62 (54-74)	0.37
Type of attack, n (%)			
Premier recours aux urgences	16 (59)	25 (71)	0.42
Paupières	2 (7)	2 (3)	1
Lèvre supérieure	13 (48)	21 (60)	0.50
Lèvre inférieure	11 (41)	14 (40)	1
Joues	9 (33)	17 (49)	0.34
Langue	13 (48)	14 (40)	0.70
Luette	2 (7)	1 (3)	0.58
Larynx	11 (41)	4 (11)	0.01
Multisite	5 (19)	9 (26)	0.56
Caractère évolutif de l'œdème			
Extensif	13 (44)	7 (20)	0.04
Stable	9 (33)	19 (54)	0.17
Régressif	5 (19)	9 (26)	0.56
Traitement, n (%)			
Concentré de C1-inh	7 (26)	4 (11)	0.19
Icatibant	13 (48)	17 (49)	1.0
Tranexamic acid	11 (41)	14 (40)	1.0
Corticoides	17 (63)	18 (51)	0.52
Antihistaminiques	19 (70)	24 (69)	1.0
Adrénaline	5 (19)	0 (0)	0.01
Délais, médiane (IQR), en heures			
Arrivée aux urgences	5,5 (3-11,8)	6,0 (4,5-7,8)	0.83
Début symptôme – décision médicale	7,4 (4,3-12,8)	7,0 (5,3-8,5)	0.70
Arrivée aux urgences – traitement	1,5 (0,7-2,5)	1,0 (0,5-2,5)	0.81
Début de fin des symptômes	1,0 (0,5-3,0)	0,9 (0,5-2,4)	0.62

Admission hospitalière à partir des urgences

Vingt-sept (42%) patients ont été hospitalisés : 22 (82%) en unité d'hospitalisation de courte durée des urgences (sortie dans les 24 premières heures), 2 (7%) en réanimation et 3 (11%) en médecine interne avec une durée de 3 jours d'hospitalisation. L'évolution a été favorable chez tous les patients. La patiente intubée avant l'injection sous-cutanée d'icatibant a été extubée au 2^{ème} jour de prise en charge.

Le **tableau 2** compare la présentation clinique et le traitement des patients qui étaient ou non admis à l'hôpital à partir des urgences. En analyse univariée, une hospitalisation après

recours aux urgences était significativement plus fréquente en cas d'atteinte laryngée, dont l'œdème était progressif, chez un patient ayant reçu de l'adrénaline. Elle était moins fréquente en cas d'œdème stable ou régressif mais cette différence n'était pas significative. En analyse multivariée (**tableau 3**) par régression logistique, l'atteinte du larynx et la progression de l'œdème à l'arrivée étaient indépendamment associées, avec une probabilité 6 fois plus importante, à une hospitalisation après recours aux urgences (Odds Ratio [IC 95% = 6.2 [1.3-28.2] et 5.9 [1.3-26.5], respectivement).

Tableau 3. Analyse multivariée par régression logistique des facteurs associés à une admission hospitalière à partir des urgences

	OR [IC 95%]	p
Site		
Larynx	6.2 [1.3-28.2]	0.02
Œdème		
Progression	5.9 [1.3-26.5]	0.02
Régression	1.8 [0.4-8.7]	0.49
Traitement spécifique		
Concentré de C1-INH	2.6 [0.4-15.9]	0.31
Icatibant	0.6 [0.1-2.8]	0.47

OR, Odds Ratio; IC, intervalle de confiance

Suivi des patients

Le suivi médian était de 18 (11-30) mois. Après arrêt du traitement par IEC dans tous les cas, 3 (5%) patients, tous des femmes, ont eu des récurrences d'angioœdème. La première récurrence survenait dans le premier mois après l'arrêt du traitement chez les 3 patientes. Le bilan biologique réalisé chez les patients n'a pas mis en évidence de baisse quantitative ou fonctionnelle des niveaux plasmatiques de C1-INH.

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

Dans notre étude des patients avec un AE secondaire aux IEC, le taux d'admission hospitalière à partir des urgences était élevée (42%) et était associé avec 2 facteurs indépendants, à savoir, l'atteinte laryngée (avec une incidence de 24%) et la progression de l'œdème à l'arrivée aux urgences (avec une incidence de 32%). Deux études ont déjà décrits une association entre œdème laryngé secondaire à un AE secondaire aux IEC et admission

hospitalière à partir des urgences, mais elles étaient rétrospectives(1,22). A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui analyse la progression de l'œdème à l'arrivée aux urgences lors d'épisodes d'AE secondaire aux IEC.

Notre incidence de 24% d'atteinte laryngée dans notre étude était à la moyenne de l'intervalle rapporté dans les séries précédentes d'AE associé aux IEC (2-59%) (**tableau 4**)(1,14,15,22,25–27). Aucun patient n'est décédé d'asphyxie secondaire à un œdème laryngé et seulement un patient, en détresse respiratoire à l'arrivée, a nécessité un contrôle des voies aériennes supérieures avant que l'administration d'icatibant ne soit possible. Le taux de morbi-mortalité par asphyxie n'est pas négligeable mais tend à être plus bas dans les études prospectives(25,26) que dans les études rétrospectives(1,27).

Tableau 4 : Revue des séries d'AE associé aux IEC

	Cicardi et al., 2004 ¹⁹	Kostis et al., 2005 ²	Banerji et al., 2008 ⁸	Blustein et al., 2009 ⁷	Roberts et al., 2012 ²⁰	Bas et al., 2015 ¹³	Bova et al., 2015 ¹⁴	This study
Observation period	1993-2002	2005	2003-2005	2003-2008	2011	2010-2011	2010-2014	2012-2014
Patients, n	64	86	175	50	91	27	13	62
Method	Retro-spective	Retro-spective	Retro-spective	Retro-spective	Retro-spective	Pro-spective	Pro-spective	Pro-spective
Mean age	63	57	60	62	56	65	74	62
Sex F/M	26/38	51/35	108/67	25/25	50/41	10/17	3/10	28 / 34
Edema site, n (%)								
Larynx	6 (9)	2 (2)	103 (59)	9 (18)	4 (4)	13 (48)	3 (23)	15 (24)
Lips	-	42 (49)	122 (70)	26 (52)	23 (25)	7 (26)	5 (38)	35 (56)
Tongue	25 (39)	19 (22)	91 (52)	15 (30)	25 (28)	18 (67)	10 (77)	27 (44)
Cheeks	55 (86)	45 (52)	35 (20)	6 (12)	20 (22)	5 (19)	3 (23)	26 (42)
Triage in ED, n (%)						-		
ICU	-	-	19 (11)	2 (4)	28 (31)	-	0	2 (3)
Admission	-	-	21 (12)	5 (10)	28 (31)	-	0	3 (6)
ED short-stay unit	-	-	33 (19)	-	32 (35)	-	13	22 (35)
Return home	-	-	102 (58)	43 (86)	3 (3)	-	0	35 (56)
Intubation, n (%)	1 (2)	-	10 (6)	-	4 (4)	-	0 (0)	1 (2)
Tracheotomy, n (%)	-	-	2 (1)	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)
Death, n	-	0	0	-	1 (1)	0	0	0 (0)

Pour deux tiers de nos patients, il s'agissait d'un premier épisode d'AE motivant leur consultation aux urgences. Ceci confirme les données d'une étude récente qui a montré qu'un premier épisode d'AE bradykinique et l'atteinte laryngée étaient associés à une consultation

aux urgences(40). Ces chiffres sont en accord avec les données de l'essai de phase 2 où deux tiers des patients présentaient également un premier épisode d'AE(26).

Un facteur déclenchant a été retrouvé chez 4 patients. Trois patients avaient un traitement antidiabétique par vildagliptine depuis 8 jours. Cette classe thérapeutique, indiquée dans le diabète de type 2, est associée à un risque accru (Odds ratio : 4.6 [95% confidence interval 1.6 to 13.3]) d'AE chez les patients sous IEC(23), du fait de l'inhibition d'une kininase, la dipeptidylpeptidase 4 (DDP4). Le dernier patient avait un traitement œstrogénique récemment introduit pour une rechute d'un cancer de la prostate. L'administration d'œstrogène exogène est connue pour déclencher des crises aiguës d'AE chez des patients présentant un AEH(56). Le patient de notre série est le premier décrit qui présente un AE associé aux IEC déclenché par la prise d'un œstrogène.

L'incidence (42%) de la macroglossie à l'arrivée aux urgences est proche de celle déjà rapportée(1,14,15,22,25–27). La macroglossie était plus fréquente chez les patients qui ont été admis à l'hôpital que ceux qui ne l'étaient pas, mais de manière non significative. La macroglossie est un symptôme fréquent et peut conduire à une obstruction des voies aériennes supérieures et au décès. Cela a été rapporté dans une série autopsique de sept patients décédés par œdème majeur isolé de la langue sans œdème laryngé associé(28).

Dans notre étude, le début de soulagement survenait significativement plus précocement chez les patients recevant du concentré de C1-INH ou de l'icatibant que les patients non traités. Un traitement précoce des AE bradykiniques par du concentré de C1-INH ou de l'icatibant reste un challenge pour la médecine d'urgence(41). Notre étude souligne l'efficacité potentielle de ces traitements dans les AE associés aux IEC et confirme l'efficacité récemment rapportée de l'icatibant dans l'essai de phase 2(26) et l'efficacité du concentré de C1-INH dans plusieurs cas cliniques(37,38). Le concentré de C1-INH diminue la production de bradykinine. Les autres enzymes qui catabolisent la bradykinine (aminopeptidase P et carboxypeptidase N) ont ainsi une meilleure chance de fonctionner(67). Il n'y avait pas, cependant, de différence significative dans le délai médian de début d'amélioration entre les 2 traitements même si l'icatibant était injecté significativement plus précocement que le concentré de C1-INH. L'icatibant est injecté par voie sous-cutanée en utilisant une seringue pré-rempli ; le concentré de C1-INH doit être reconstitué avant d'être administré par voie intraveineuse. L'efficacité observée dans notre étude était particulièrement remarquable puisque les patients présentaient un œdème extensif et progressif à l'arrivée aux urgences, avec une atteinte potentielle vitale (48% des cas avec atteinte des voies aériennes supérieures), et dont les traitements antihistaminiques, corticoïdes et adrénaline avaient échoué avant l'administration du concentré de C1-INH ou d'icatibant.

L'arrêt de l'IEC prévenait les récurrences chez presque tous les patients (sauf 3). Un taux de récurrence élevé est peu probable compte tenu du suivi médian de 18 mois après l'arrêt du traitement. Ce résultat s'oppose au 50% de récurrence observé dans une étude récente(52). Néanmoins, un dosage biologique et une surveillance clinique de 6 à 12 mois sont nécessaires pour éliminer d'autres diagnostics tels que l'AEH et les AE idiopathiques histaminergiques ou non-histaminergiques(4).

Nous relevons plusieurs limites dans notre étude. Un point fort de notre étude est le recueil standardisé prospectif des événements qui ont conduit à l'hospitalisation. Ces informations sont faciles à recueillir et nous permettent ainsi de donner un descriptif clinique précis des crises, des traitements utilisés et des délais de prise en charge. Toutefois, ces résultats ne sont que partiellement généralisables car cette étude a été réalisée dans 4 services d'urgence fortement sensibilisés à la prise en charge de ces patients et les cas rapportés sont probablement plus sévères que ceux habituellement rencontrés. La principale limite de notre étude est le faible nombre de patients étudiés même s'il s'agit de la plus grande série prospective observationnelle décrite sur un laps de temps relativement court. Une dernière limite est l'absence de groupe contrôle.

En conclusion, la connaissance des AE secondaires aux IEC et de leurs traitements par les médecins urgentistes est déterminante dans la prise en charge des patients atteints d'AE. L'atteinte laryngée et le caractère progressif de l'œdème sont des facteurs de risques associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'AE secondaire aux IEC. Malgré la sévérité des cas, la réponse au traitement spécifique, concentré de C1-INH et icatibant, a été favorable. L'œdème extensif et progressif peut être un signe qui indique un traitement précoce par ces thérapeutiques spécifiques. Pour prévenir les cas d'asphyxie, le concentré de C1-INH et l'icatibant devraient être disponibles dans toutes les urgences.

Article 4.

Angioedema related to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : attack severity, treatment and hospital admission in a prospective multicenter study

Nicolas JAVAUD, Jallal ACHAMLAL, Paul-George REUTER, Frédéric LAPOSTOLLE,
Akim LEKOUARA, Mustapha YOUSSEF, Lilia HAMZA, Ahmed KARAMI, Frédéric
ADNET, Olivier FAIN

Medicine (Baltimore) 2015 ; accepted for publication

OPEN

Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Attack Severity, Treatment, and Hospital Admission in a Prospective Multicenter Study

Nicolas Javaud, MD, MS, Jallal Achamlal, MD, Paul-George Reuter, MD, MS, Frédéric Lapostolle, MD, PhD, Akim Lekouara, MD, Mustapha Youssef, MD, Lilia Hamza, MD, Ahmed Karami, MD, Frédéric Adnet, MD, PhD, and Olivier Fain, MD

Abstract: The number of cases of acquired angioedema related to angiotensin converting enzyme inhibitors induced (ACEI-AAE) is on the increase, with a potential concomitant increase in life-threatening attacks of laryngeal edema. Our objective was to determine the main characteristics of ACEI-AAE attacks and, in doing so, the factors associated with likelihood of hospital admission from the emergency department (ED) after a visit for an attack.

A prospective, multicenter, observational study (April 2012–December 2014) was conducted in EDs of 4 French hospitals in collaboration with emergency services (SAMU 93) and a reference center for bradykinin-mediated angioedema. For each patient presenting with an attack, emergency physicians collected demographic and clinical presentation data, treatments, and clinical course. They recorded time intervals from symptom onset to ED arrival and to treatment decision, from ED arrival to specific treatment with plasma-derived C1-inhibitor (C1-INH) or icatibant, and from specific treatment to onset of symptom relief. Attacks requiring hospital admission were compared with those not requiring admission.

Sixty-two eligible patients with ACEI-AAE (56% men, median age 63 years) were included. Symptom relief occurred significantly earlier in patients receiving specific treatment than in untreated patients (0.5 [0.5–1.0] versus 3.9 [2.5–7.0] hours; $P < 0.0001$). Even though icatibant was injected more promptly than plasma-derived C1-INH, there, however, was no significant difference in median time to onset of

symptom relief between the 2 drugs (0.5 [0.5–1.3] versus 0.5 [0.4–1.0] hours for C1-INH and icatibant, respectively, $P = 0.49$). Of the 62 patients, 27 (44%) were admitted to hospital from the ED. In multivariate analysis, laryngeal involvement and progressive swelling at ED arrival were independently associated with admission (Odds ratio [95% confidence interval] = 6.2 [1.3–28.2] and 5.9 [1.3–26.5], respectively). A favorable course was observed in all patients. Three patients (5%) experienced a recurrence after angiotensin-converting enzyme inhibitor discontinuation after a median follow-up of 18 (11–30) months.

Two severity criteria—laryngeal edema and the progression of the edema—were independent factors associated with likelihood of hospital admission. Appropriate specific treatments (plasma-derived C1-INH or icatibant) should be available in EDs to prevent possibly life-threatening complications.

(*Medicine* 2015;00: 00–00)

Abbreviations: AAE = acquired angioedema, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI-AAE = acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors, ED = emergency department, EMS = Emergency medical services, IQR = interquartile ranges, Plasma-derived C1-INH = plasma-derived C1-inhibitor.

INTRODUCTION

The incidence of acquired angioedema related to angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI-AAE) arising during treatment ranges from 0.2% to 0.7% and corresponds to a potentially substantial number of cases.^{1–3} For example, in France, 25% of the 12 million people suffering from high blood pressure and 40% of the 3 million diabetics take angiotensin-converting enzyme inhibitors, and there are 120,000 new heart attack cases every year.^{4–6} In a retrospective observational 5-year study in the United States, ACEI-AAE accounted for 4 of 10,000 visits to the emergency department (ED) each year.⁷

Acquired angioedema related to angiotensin-converting-enzyme inhibitors are characterized by recurrent, localized subcutaneous or submucosal edema. Unlike in hereditary angioedema, the main site of the swelling tends to be the face and not the abdomen.^{8,9} Because of possible upper airway involvement, an attack of ACEI-AAE can be life threatening.^{8,10} Emergency treatment of serious cases requires prompt administration of appropriate specific agents as corticosteroids, antihistamines, and epinephrine have proven ineffective.⁹ Plasma-derived C1-inhibitor (C1-INH) has been used with some success.^{11,12} Recently, a phase 2 comparison with an

Editor: Dan Lipsker.

Received: August 15, 2015; revised: September 29, 2015; accepted: October 3, 2015.

AQZ Service des Urgences, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Université Paris 7, 92 700 Colombes (NJ, JA); Urgences et (P-GR, FL, LH, FA); SAMU-SMUR 93, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Université Paris 13, 93 000 Bobigny (P-GR, FL, FA); Urgences, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, 93 140 Bondy (AL, AK); Urgences, Hôpital d'Eaubonne, 95 600 Eaubonne (AL); Urgences, Hôpital de Gonesse, 95 500 Gonesse (MY); Service de Médecine Interne, DHU12B, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Université Paris 6, 75 012 Paris, France (OF).

Correspondence: Nicolas Javaud, MD, MS, Service des Urgences, Hôpital Louis Mourier, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Paris 7, 178 Rue des Renouillers, 92 700 Colombes, France (e-mail: nicolas.javaud@aphp.fr).

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose. Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ISSN: 0025-7974 DOI: 10.1097/MD.0000000000001939

antihistamine–corticosteroid combination and a 13-case series have highlighted the potential therapeutic efficacy of icatibant.^{13,14}

For optimal management, emergency physicians need to be aware of the nature and treatment of ACEI-AAE and of drug (plasma-derived C1-INH and icatibant) availability.¹⁵ The aim of our prospective observational multicenter study was to determine the main characteristics of ACEI-AAE and, in doing so, the factors associated with hospital admission after a visit to the ED for an attack.

METHODS

Design and Setting

This prospective observational study enrolled consecutive patients with an attack of ACEI-AAE who visited one of 4 EDs in north-east Paris between April 2012 and December 2014. The local emergency medical services (EMS) (SAMU 93) had the required logistics capabilities for storage and around the clock delivery of appropriate specific agents (plasma-derived C1-INH and icatibant) to patients or healthcare organizations and for the provision of 24/7/365 expert medical advice over the telephone.¹⁶ Appropriate care of attacks had been promoted in the EDs by posting placards enhancing EMS awareness of the issue, by providing emergency physicians with instruction sheets on recommended emergency management and prophylaxis of recurrence¹⁷ and by appointment of 2 contact persons—a member of the reference center for bradykinin-mediated angioedema at the university hospital of Saint-Antoine and a member of the national scientific board of the reference center for bradykinin-mediated angioedema—either of whom could be contacted by the EMS physician in charge if necessary.

Our study complied with Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines for observational studies.¹⁸ The protocol was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes d'Île de France 10). According to French legislation, no written informed consent was required. All patients were informed of the study plan. None voiced any opposition.

Participant Inclusion and Exclusion Criteria

The study inclusion criterion was a diagnosis of angioedema in a patient taking ACEI. The diagnosis was prospectively confirmed by an angioedema specialist on the basis of patient history, a physical examination, the observed inefficacy of antihistamines, corticosteroids, and epinephrine, functional and antigenic C1-INH levels and genetic data. Exclusion criteria were a diagnosis of angioedema other than ACEI-AAE (i.e., hereditary angioedema, acquired angioedema with C1-INH deficiency and histamine-induced angioedema). Patients with a rash, fever, a family history of angioedema or treated with a nonsteroidal anti-inflammatory agent at the time of the visit were also excluded. All patients were seen after the acute attack to perform further laboratory tests, and to establish whether any recurrence had occurred.

Specific Treatments

Specific treatment for an attack of ACEI-AAE was either plasma-derived C1-INH injection (20 IU/kg solution made up from 2 or more 500 IU-vial) or subcutaneous icatibant injection (30 mg solution in a prefilled syringe) depending upon availability.

Data Collection and Analysis

For each attack, the emergency physicians prospectively collected the following data on standardized forms: patient sex, age, ACEI in use and when initiated, personal history of angioedema (visits to ED, admissions to intensive care unit, and history of intubation and of tracheotomy), ongoing long-term treatment, possible trigger of attack, day and time of onset of symptoms, day and time of arrival at ED, edema site, edema progression on ED arrival, treatment in ED and when started, course of attack (onset of symptom relief and time of symptom resolution), and decision whether or not to discontinue ACEI. The member of the reference center for bradykinin-mediated angioedema prospectively collected the follow-up data (interval between attacks and follow-up visit data) and any recurrence after ACEI discontinuation. A photographic record of the edema (face and/or tongue) was taken for the medical file after obtaining the patient's consent.

Facial edema was defined as swelling of one or both lips and/or one or both cheeks and/or one or both eyelids. Upper airway involvement was defined as swelling of the tongue and/or larynx (dysphonia and/or dysphagia and/or dyspnea) and/or uvula. Progression of the edema was defined as progressing swelling observed by a physician.

The following times intervals were recorded: time (in hours) before ED arrival (time of symptom onset to time of ED arrival), time (in hours) before decision (time of symptom onset to time of treatment decision), time (in minutes) before therapy (time of ED arrival to hour of plasma-derived C1-INH or icatibant injection), time (in hours) to symptom relief (hour of plasma-derived C1-INH or icatibant injection to hour of onset of symptom relief).

The characteristics of attacks requiring admission to hospital were compared with those not requiring admission.

Statistical Analysis

Quantitative variables are given as medians with interquartile ranges (IQR) and qualitative data as numbers with percentages. For qualitative variables, differences were tested by the χ^2 test or, if the validation criteria for this test were not met, by the Fisher exact test. Variables associated with hospital admission from the ED were identified using a logistic regression model. A stepwise multivariate analysis was performed with sex, age, site of attack, and treatment as candidate variables. All tests were 2-sided. A *P* value <0.05 was considered significant. We used R statistical software version 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Patient Characteristics

Overall, 127 patients presented at one of the 4 EDs with an angioedema attack (Fig. 1). Of these 127 patients, 65 were not eligible for the study (29 cases of hereditary angioedema, 32 of histaminergic idiopathic angioedema, and 4 cases of acquired angioedema with C1-INH deficiency). All 62 eligible patients had ACEI-AAE and were included in the study (Table 1). Most were men (56%), median age was 63 years, and 23 (37%) were blacks. The main incriminated ACEI were perindopril (1 in 3 cases), ramipril (1 in 4) and enalapril (1 in 5). The main indication for ACEI treatment was hypertension (3 of 4 cases) (Table 1). In 41 of patients (66%), ACEI-AAE was diagnosed at the first ED visit for an attack. This visit took place a median of 1 year after beginning ACEI treatment. The remaining

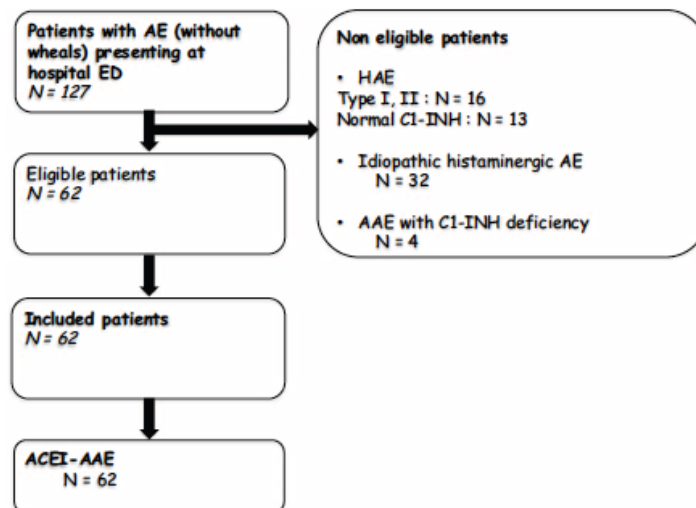


FIGURE 1. Flowchart of patients. AAE=acquired angioedema, ACEI-AAE=acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors, AE=angioedema, HAE=hereditary angioedema.

TABLE 1. Patient Characteristics

	Patients (n = 62)
Men, n (%)	35 (56)
Median age, years (IQR)	63 (54–74)
ACEI treatment, n (%)	
Perindopril	21 (34)
Ramipril	15 (24)
Enalapril	13 (21)
Lisinopril	7 (11)
Trandolapril	5 (8)
Captopril	1 (2)
Indication for ACEI treatment, n (%)	
Hypertension	45 (73)
Ischemic heart disease (with hypertension)	9 (14)
Ischemic heart disease (without hypertension)	5 (8)
Kidney disease (without hypertension)	3 (5)
History of angioedema	
Patient's first visit to ED, n (%)	41 (66)
Median time from ACEI start to 1st attack, mos (IQR)	12 (1–49)
In the 21 (34%) patients who had experienced multiple attacks	
Median number of attacks/patient before diagnosis (IQR)	3 (1–3)
Median time from ACEI start to ED visit, mos (IQR)	22 (3–90)

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor, ED = emergency department, IQR = interquartile range, mos = months, n = number of patients.

21 patients (34%) had experienced a median of 3 attacks over a median of 22 months after treatment introduction and before diagnosis. Three of 8 diabetic patients had received vildagliptine for 8 days, a patient with relapsing prostate cancer had received distilbene for 1 month.

Angioedema Attacks

The sites of attacks prompting ED visits included at least 1 attack of the upper lip (34/62, 55%), tongue (27/62, 44%), cheeks (26/62, 42%), lower lip (25/62, 40%), larynx (15/62, 24%), or uvula (3/62, 5%; Fig. 1). The upper airways were involved in 30 cases (48%). Fourteen patients (22%) experienced multisite attacks of the head [median 4 (IQR 3–5)] (Fig. 2). Patients arrived at the ED a median of 5.8 (3.1–9.3) hours after the onset of swelling. Median blood pressure at arrival was 145 (130–160)/80 (75–90) mm Hg, median heart rate was 81 (74–90) bpm, arterial oxygen saturation was 98% (97–99), and median body temperature was 36°C (36.4–37.0) and under the lower limit of normal. One patient had inspiratory dyspnea with 86% oxygen saturation on room air, necessitating immediate tracheal intubation. Treatments given were antihistamines to 43 patients (70%), corticosteroids to 35 (56%), and/or epinephrine to 5 (8%) patients. Overall, 41 patients (66%) received either subcutaneous icatibant (30/41 patients, 73%) or intravenous plasma-derived C1-INH (11/41 patients, 27%).

Median time from icatibant or plasma-derived C1-INH injection to onset of symptom relief was significantly shorter in patients receiving plasma-derived C1-INH or icatibant than in patients with no specific treatment (0.5 [0.5–1.0] vs 3.9 [2.5–7.0] hours; $P < 0.0001$). There was no significant difference between the two agents [0.5 (0.5–1.3) hours for plasma-derived C1-INH vs 0.5 (0.4–1.0) hours for icatibant; $P = 0.49$] even

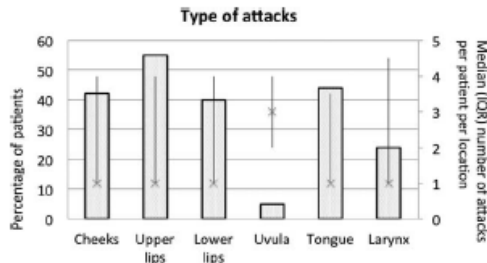


FIGURE 2. Incidence by edema site and median number of attacks, interquartile ranges, per patient for each Site. Percentage patients: cheeks, upper lip, lower lip, uvula, tongue, larynx. median number of attacks, interquartile ranges, per patient for each site.

though icatibant treatment was initiated much sooner [time from ED arrival to icatibant or plasma-derived C1-INH injection: 1.0 (0.5–1.8) versus 2.0 (1.7–3.0) hours; $P=0.02$].

Hospital Admission from Emergency Department

Overall, 27 patients (42%) were admitted to hospital: 22 (82%) in the ED short-stay unit from which they were discharged within 24 hours, 2 (7%) to the intensive care unit, and 3 (11%) in the internal medicine department for a 3-day stay. The course was favorable in all admitted patients. The patient intubated before icatibant injection was successfully extubated on day 2 after the complete resolution of the edema.

Table 2 compares the clinical presentation and treatment of patients who were or were not admitted to hospital from the ED. Rate of hospital admission was significantly higher in cases of laryngeal involvement and progressive swelling, and was less frequent, but not significantly so, in cases of stable or regressive swelling. One admitted patient showed progressive laryngeal swelling despite epinephrine treatment. In multivariate analysis, laryngeal involvement and progressive swelling at ED arrival were independent factors associated with a 6-fold higher likelihood of hospital admission [Odds Ratio (95% CI) = 6.2 (1.3–28.2) and 5.9 (1.3–26.5), respectively] (Table 3).

TABLE 2. Clinical Presentation and Management

	Hospital Admissions From ED (n = 27)	Return Home From ED (n = 35)	P Value
Sex, male (%)	15 (56)	20 (57)	1
Median age, years (IQR)	63 (54–74)	62 (54–74)	0.37
Type of attack, n (%)			
First visit to ED	16 (59)	25 (71)	0.42
Eyelids	2 (7)	2 (3)	1
Upper lip	13 (48)	21 (60)	0.50
Lower lip	11 (41)	14 (40)	1
Cheeks	9 (33)	17 (49)	0.34
Tongue	13 (48)	14 (40)	0.70
Uvula	2 (7)	1 (3)	0.58
Larynx	11 (41)	4 (11)	0.01
Multisite	5 (19)	9 (26)	0.56
Edema			
Progressive	13 (44)	7 (20)	0.04
Stable	9 (33)	19 (54)	0.17
Regressive	5 (19)	9 (26)	0.56
Treatment, n (%)			
Plasma-derived C1-INH	7 (26)	4 (11)	0.19
Icatibant	13 (48)	17 (49)	1.0
Tranexamic acid	11 (41)	14 (40)	1.0
Corticosteroid	17 (63)	18 (51)	0.52
Antihistamine	19 (70)	24 (69)	1.0
Epinephrine	5 (19)	0 (0)	0.01
Median time, hours (IQR)			
Symptom onset to ED arrival	5.5 (3–11.8)	6.0 (4.5–7.8)	0.83
Symptom onset to treatment decision	7.4 (4.3–12.8)	7.0 (5.3–8.5)	0.70
ED arrival to specific treatment	1.5 (0.7–2.5)	1.0 (0.5–2.5)	0.81
Treatment to onset of symptom relief	1.0 (0.5–3.0)	0.9 (0.5–2.4)	0.62

C1-INH = C1-inhibitor, ED = emergency department, IQR = interquartile range.

AQI

TABLE 3. Multivariate Logistic Regression Analysis of Factors Associated With Hospital Admission From the Emergency Department

	OR [95% CI]	P
Site		
Larynx	6.2 [1.3–28.2]	0.02
Edema		
Progression	5.9 [1.3–26.5]	0.02
Regression	1.8 [0.4–8.7]	0.49
Specific treatment		
Plasma-derived C1-INH	2.6 [0.4–15.9]	0.31
Icatibant	0.6 [0.1–2.8]	0.47

CI = confidence interval, OR = odds ratio.

Follow-up

Median follow-up was 18 (11–30) months. Angiotensin-converting enzyme inhibitor was discontinued in all patients. Angioedema recurred in 3 female patients (5%) during the first month after ACEI discontinuation. The laboratory work up revealed no quantitative or functional reduction in plasma C1-INH levels.

DISCUSSION

In the above study of patients with an acute attack of ACEI-AAE, the hospital admission rate from the ED was high (42%) and associated with 2 independent factors, namely, laryngeal involvement (24% incidence) and progressive edema on ED arrival (32% incidence). Two studies have already described an association between laryngeal edema secondary to ACEI treatment and hospital admission from the ED, but they are retrospective.^{7,8} To our knowledge, this is the first analysis of progression of edema on ED arrival in cases of ACEI-AAE.

The 24% incidence of laryngeal involvement in our study was mid of the reported range for ACEI-AAE (2%–59%; Table 4).^{2,7,8,13,14,19,20} No patient died from asphyxia secondary to laryngeal edema and only one patient, in considerable respiratory distress on ED arrival, required immediate intubation before icatibant could be injected. Morbidity/mortality rate from asphyxia is not insignificant but tends to be lower in prospective^{13,14} than retrospective^{8,20,21} studies as patients undergo treatment.

For two-thirds of our patients, this was a first angioedema attack prompting an ED visit, confirming the already observed association between a first attack of laryngeal edema because of ACEI and an ED visit.²¹ Two-thirds of patients in the Phase 2 study of icatibant also experienced a first attack of angioedema.¹³

The trigger was identified in 4 patients. Three patients had taken the antidiabetic drug vildagliptin for 8 days. This drug class is associated with an increased risk of angioedema in patients on ACEI [Odds ratio: 4.6 (95% confidence interval 1.6–13.3)] owing to inhibition of a kininase (dipeptidylpeptidase 4 [DDP4]).²² The fourth patient who was suffering from relapsing prostate cancer had recently started taking estrogen, a hormone known to trigger acute attacks in hereditary angioedema.²³ To our knowledge, this is, however, the first reported

case of an estrogen-triggered attack in a patient with ACEI-AAE.

The 42% incidence of macroglossia on ED arrival was close to that reported.^{2,7,8,13,14,19,20} It was higher in patients who were admitted to hospital than in those who were not, but not significantly so. Macroglossia is a common symptom that can cause upper airway obstruction and death, as evidenced by autopsies performed on 7 patients who died from isolated major tongue swelling in the absence of laryngeal edema.¹⁰

In our study, symptom relief occurred significantly earlier in patients receiving C1-INH concentrate or icatibant than in untreated patients. Prompt treatment of bradykinin-mediated angioedema by plasma derived C1-INH or icatibant remains a challenge for EMS.²⁴ Our result underscores the potential efficacy of these drugs in ACEI-AAE and confirms the recently reported efficacy of icatibant in a phase 2 study¹³ and the efficacy of plasma-derived C1-INH in several clinical case reports.^{11,12} Plasma-derived C1-INH decreases bradykinin production. Other bradykinin-degrading enzymes (aminopeptidase P and carboxypeptidase N) thus have a better chance to work.²⁵ There was, however, no significant difference in median time to onset of symptom relief between the 2 drugs even though icatibant was injected significantly more promptly than plasma-derived C1-INH. Icatibant is injected subcutaneously using a prefilled syringe; plasma-derived C1-INH solution has to be made up before being administered intravenously. The efficacy observed in our study was particularly noteworthy as most patients suffered from extensive and progressive edema on ED arrival, at a potentially life-threatening site (48% upper airway cases), and had failed to respond to antihistamine, corticosteroid, or epinephrine before being administered plasma-derived C1-INH or icatibant.

Angiotensin-converting enzyme inhibitor discontinuation prevented recurrence in all but 3 of the 62 patients. A high recurrence rate is unlikely because of the long median follow-up (18 months) after discontinuation. This is in contrast to the 50% recurrence rate observed in an earlier study.²⁶ Nevertheless, a laboratory work up and monitoring during 6 to 12 months are necessary to rule out diagnoses, such as hereditary angioedema and histamine-induced or noninduced idiopathic angioedema.¹⁷

STUDY LIMITATIONS

A strong point of our study is the prospective standardized collection of events leading up to hospital admission. The data were easy to collect and provided a precise clinical description of attacks, treatments, and management times. Results, however, cannot be generalized to all EDs as the 4 participating EDs were particularly well informed in ACEI-AAE management and the cases they were called upon to treat were probably more serious than those generally encountered. The main limitation was the small number of patients even though the study is the largest observational prospective study carried out over a relatively short time scale so far. Another limitation is the lack of a control group.

CONCLUSIONS

Emergency physician knowledge and awareness of ACEI-AAE is a key factor in patient management. Attacks of laryngeal edema and the progression of the edema were risk factors associated with hospital admission from the ED. Despite the severity of the cases, response to treatment with the specific agents plasma-derived C1-INH and icatibant was favorable.

TABLE 4. Review of Cases of Acquired Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

	Cicardi et al, 2004 ¹⁹	Kostis et al, 2005 ²	Banerji et al, 2008 ⁴	Bluestein et al, 2009 ⁷	Roberts et al, 2012 ²⁰	Bas et al, 2015 ¹³	Boya et al, 2015 ¹⁴	This Study
Observation period	1993–2002	2005	2003–2005	2003–2008	2011	2010–2011	2010–2014	2012–2014
Patients, n	64	86	175	50	91	27	13	62
Method	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Prospective	Prospective	Prospective
Mean age	63	57	60	62	56	65	74	62
Sex F/M	26/38	51/35	108/67	25/25	50/41	10/17	3/10	28 / 34
Edema site, n (%)								
Larynx	6 (9)	2 (2)	103 (59)	9 (18)	4 (4)	13 (48)	3 (23)	15 (24)
Lips	–	42 (49)	122 (70)	26 (52)	23 (25)	7 (26)	5 (38)	35 (56)
Tongue	25 (39)	19 (22)	91 (52)	15 (30)	25 (28)	18 (67)	10 (77)	27 (44)
Cheeks	55 (86)	45 (52)	35 (20)	6 (12)	20 (22)	5 (19)	3 (23)	26 (42)
Triage in ED, n (%)								
ICU	–	–	19 (11)	2 (4)	28 (31)	–	0	2 (3)
Admission	–	–	21 (12)	5 (10)	28 (31)	–	0	3 (6)
ED short-stay unit	–	–	33 (19)	–	32 (35)	–	13	22 (35)
Return home	–	–	102 (58)	43 (86)	3 (3)	–	0	35 (56)
Intubation, n (%)	1 (2)	–	10 (6)	–	4 (4)	–	0 (0)	1 (2)
Tracheotomy, n (%)	–	–	2 (1)	–	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)
Death, n	–	0	0	–	1 (1)	0	0	0 (0)

– = not available, ED = emergency department, ICU = intensive care unit.

AQ1

Extensive or progressive edema, in particular, might be a sign that prompt emergency treatment by these agents is required. To prevent cases of asphyxiation, plasma-derived C1-INH, and/or icatibant should be available in all EDs.

REFERENCES

- Miller DR, Oliveira SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*. 2008;51:1624-1630.
- Kostis JB, Kim HJ, Ruzicki J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*. 2005;165:1637-1642.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-1906.
- Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28:1-9.
- Masini C, Ronon I, Fosse S, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab*. 2008;34:38-45.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. 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*. 1994;90:583-612.
- Blastein HM, Hoover TA, Banerji AS, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:502-507.
- Banerji A, Clark S, Bland M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:327-332.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359:1027-1036.
- Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci*. 2001;46:1239-1243.
- Rasmussen ER, Bygum A. ACE-inhibitor induced angio-oedema treated with complement C1-inhibitor concentrate. *BMJ Case Rep*. 2013.
- Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:120-122.
- Bag M, Greve J, Steller K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372:418-425.
- Bova M, Guillerie M, Sala-Cunill A, et al. Treatment of ACEI-related angioedema with icatibant: a case series. *Intern Emerg Med*. 2015.
- Javaad N, Fain O, Bernot B, et al. Bradykinin-mediated angioedema secondary to angiotensin converting enzyme: initiate treatment from the prehospital phase. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:848-850.
- Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation*. 2004;63:7-9.
- Cicardi M, Abente W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-616.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297.
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, et al. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004;164:910-913.
- Roberts JR, Lee JJ, Mathews DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol*. 2012;109:774-775.
- Javaad N, Kasani A, Stiemann J, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med August*. 2012.
- Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54:516-523.
- Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1491-1493.
- Javaad N, Lapostolle F, Sapir D, et al. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. 2013;20:291-292.
- Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:260-264.
- Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, et al. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens*. 2011;29:2273-2277.

Problématique 5

Conséquences sur la morbidité hospitalière et sur l'impact socio-économique d'une centralisation des appels pour une crise d'angioedème héréditaire

Justification scientifique

L'AEH est une maladie rare avec une prévalence qui varie de 1/10.000 à 1/100.000 en Europe(10). La forme avec déficit en C1-inhibiteur (C1-INH) est transmise sur le mode autosomique dominant. Toutefois, elle est due dans 25% des cas à une mutation spontanée chez des personnes sans antécédent familial(4)(56). Les patients avec des niveaux diminués de C1-INH plasmatiques ont un type I. Les patients avec un niveau normal de C1-INH mais avec des niveaux d'activité fonctionnelle bas ont un type II. La forme avec C1-INH normal et histoire familiale est associée à une mutation du gène codant pour le facteur Hageman (AEH-FXII) ou non (AEH d'origine inconnue [U-HAE])(4). Le diagnostic d'AEH d'origine inconnue est basé uniquement sur des critères cliniques puisque les niveaux de C1-INH et d'activité sont normaux et que la mutation du gène sur le facteur XII est absente.

Les crises aiguës sont caractérisées par des œdèmes sous-cutanés récidivants sans urticaire durant 2 à 5 jours(4). Ils touchent les membres supérieurs et inférieurs, les organes génitaux externes et la face. Des crises douloureuses abdominales et une obstruction des voies aériennes supérieures peuvent survenir et font la gravité de la maladie(2,8).

Malgré l'existence de recommandations pour l'instauration d'un traitement spécifique des crises aiguës d'angioedème héréditaire(4,9), la morbi-mortalité de cette maladie n'est pas négligeable(2).

Outre le problème médical aigu nécessitant un traitement spécifique en urgence, les crises aiguës d'angioedème héréditaire ont un coût économique significatif. Une étude récente aux USA a évalué le poids économique des crises aiguës d'angioedème héréditaire ainsi que celui du management à long terme. Dans cette étude sur 457 patients, le besoin fréquent d'intervention médicale lié aux crises aiguës était coûteux (21.339 dollars par patient et par an en moyenne) et l'interruption des activités quotidiennes, spécialement les arrêts de travail, conduisait à l'augmentation des coûts indirects (16.108 dollars par patient et par an en moyenne). Les coûts annuels augmentaient de 14.379 dollars pour les crises légères à 26.914 dollars pour les crises modérées et à 96.460 dollars pour les crises sévères. Les coûts et la durée d'hospitalisation étaient d'autant plus importants que la crise était sévère. La part la plus importante du coût direct (67%) était due à l'hospitalisation, suivie par le passage aux urgences (10%). Chaque année, 29 patients de cette étude (6%) consultaient leur médecin traitant ou une clinique. Soixante-treize patients (16%) allaient aux urgences et 59% étaient hospitalisés de 0 à 14 jours. Trente-quatre pour cent des 457 patients de l'étude bénéficiaient d'un arrêt de travail lié à leur plus récente crise aiguë d'angioedème d'une durée de 3,3 jours en moyenne (0,5 à 180 jours). Par ailleurs, cette étude montrait que les patients avaient une moyenne de 27 crises

aiguës par an(29). Cette étude, réalisée avec une méthode rétrospective (consommation au cours des 12 mois écoulés) ne rend pas compte de l'augmentation des coûts de traitement avec l'utilisation d'icatibant.

Une enquête française concernant 193 patients atteints d'AEH révélait une fréquence d'environ 8 crises par an et par patient. Le pourcentage de patients hospitalisés ou ayant recours aux urgences pour une crise était d'environ 11%(58).

Ainsi, nous proposons une étude prospective multicentrique randomisée visant à établir si une centralisation des appels pour une crise aiguë d'AEH associée à une intervention basée sur des recommandations systématiques de traitement précoce (auto-administration à domicile ou par un soignant) permettrait de diminuer la morbidité et de réduire l'impact socio-économique.

Il s'agira d'évaluer une stratégie de prise en charge interventionnelle (mise en place d'un centre d'appels unique, d'un maillage territorial de disponibilité des traitements spécifiques pour un éventuel acheminement, de recommandations systématiques de traitement précoce par téléconsultation, sensibilisation des SAMU-SMUR locaux pour être déclenchés auprès d'un patient présentant une crise aiguë d'AEH avec des critères de gravité). Nous comparerons de manière randomisée ce protocole de prise en charge à la pratique habituelle.

Notre hypothèse est qu'une prise en charge uniforme et spécifique des crises aiguës d'AEH par une centralisation des appels et par un protocole permettant une auto-administration d'un traitement spécifique ou de déclencher les SAMU territorialement compétents diminuerait la morbidité et le coût de cette maladie. La centralisation est justifiée par le fait que la masse critique des appels ne peut rendre efficient une décentralisation des centres d'appels puisque cette maladie n'intéresse qu'environ 1.000 patients en France.

En effet, la médicalisation de la régulation d'un appel aboutit à une meilleure adéquation entre la réponse et le motif de recours. L'interrogatoire de l'appelant par un personnel médical formé permet d'identifier les critères de gravité et d'amorcer une télé-prescription conformément au décret récemment publié (Décret n°2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine). Ce protocole permettra une régulation médicalisée 24 heures sur 24, tous les jours de l'année(66).

Une étude récente randomisée, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a évalué une stratégie de conseils téléphoniques pour un éventail très large de pathologies chez 174.120 patients. Dans cette étude, il existait une diminution significative des coûts moyens (médicaux) et du nombre d'hospitalisations annuelles dans le groupe patients bénéficiant d'un « *coaching téléphonique médicalisé* »(68). Cette étude conforte notre hypothèse selon laquelle, l'utilisation

d'un centre d'appels unique pour cette pathologie rare associée à une réponse très spécialisée pourrait significativement impacter les coûts et la morbidité (recours à l'hôpital) de cette maladie.

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de ce projet est de déterminer si un recours à un centre d'appels unique associé à une intervention basée sur un traitement précoce par téléprescription (auto-administration ou par un soignant) chez des patients présentant une crise aiguë d'AEH permet de réduire la morbidité (nombre d'hospitalisations ou de recours aux urgences) et le coût de cette maladie.

2. MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

Étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, en simple aveugle

Critères d'inclusion

Patients atteints d'AEH type I, II et III (histoire familiale et mutation du gène F12)
pré-inclus à partir des centres CRéAk
Age du patient supérieur ou égal à 18 ans
Consentement éclairé signé
Patient affilié à un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion

Femme enceinte
Antécédent récent (1 mois) d'infarctus du myocarde
Antécédent récent (1 mois) d'accident vasculaire cérébral ischémique
Allergie à l'icatibant ou au C1 inhibiteur

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Pourcentage de patients hospitalisés par an pendant une période d'observation de deux ans.

Critères de jugement secondaires

Évaluation économique : coûts de prise en charge

Nombre de séjours en réanimation par an

Nombre de recours aux urgences par an

Nombre de journées d'hospitalisation

Nombre d'intubations annuelles

Nombre d'interventions SAMU/SMUR

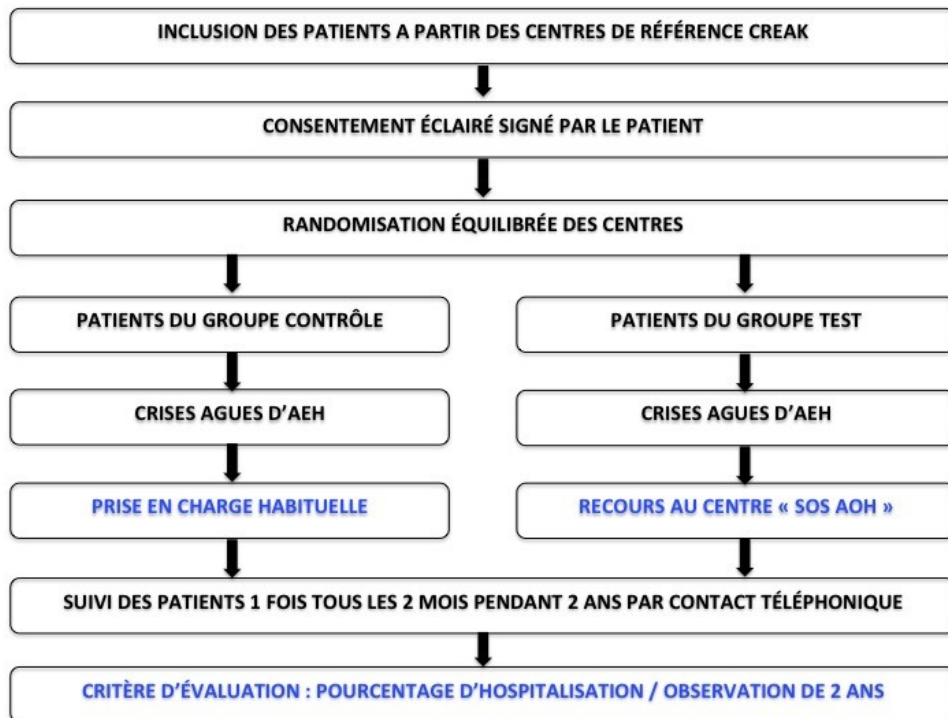
Nombre d'arrêts maladie et leurs durées

Mortalité

Définitions des critères d'évaluation

- Une hospitalisation est définie comme un séjour supérieur à 24 heures dans l'hôpital après l'admission
- Un recours aux urgences est défini comme une consultation aux urgences sans hospitalisation (séjour aux urgences inférieur ou égal à 24 heures).
- Les coûts de prise en charge seront estimés dans chaque bras pour une durée de 2 ans. Les coûts hospitaliers et ambulatoires seront considérés et analysés ; nous estimerons également le coût total supporté par les familles et par la société.

Déroulement de l'étude et recueil de données



- ❖ Les patients sont inclus à partir d'une base de patients répertoriés dans les Centres de Référence sur les Angioœdèmes à Kinine (CRéAk) après obtention d'un consentement éclairé signé des patients à participer à une étude clinique de prise en charge des crises aiguës d'AEH. La randomisation de la prise en charge n'étant pas envisageable du fait de l'urgence de la procédure et des soins à réaliser, nous avons décidé de tester l'application à un groupe de patients (randomisation par centre) d'une stratégie visant à encourager le traitement systématique précoce des patients (auto-administration ou par un soignant) présentant une crise aiguë d'AEH par l'appel à un centre « SOS AOH ». Ce centre d'appels sera situé dans les locaux du SAMU 93, CHU Avicenne, 93 000 Bobigny avec une ligne téléphonique spécifique. Nous effectuerons un tirage au sort équilibré à partir des centres des patients ayant acceptés l'entrée dans le protocole. La randomisation et l'inclusion se feront selon la procédure de Zelen(69). Il s'agit d'une méthode particulièrement appropriée dans le cas où un des groupes peut apparaître comme particulièrement favorisé.

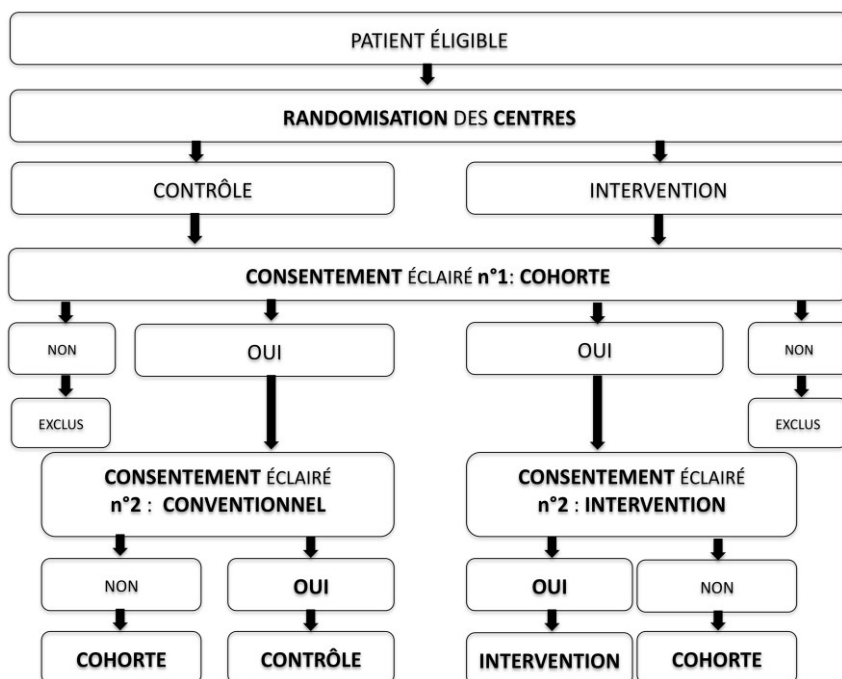
Nous utiliserons une modification de la méthode de Zelen avec recueil du consentement éclairé en deux étapes :

- Dans un premier temps le patient éligible sera invité à participer à une étude de cohorte ayant pour objectif d'évaluer l'évolution de sa pathologie et de sa prise en charge pendant une période de 2 ans sans lui préciser la nature des deux bras étudiés pour la prise en charge. **Si le patient accepte, le premier formulaire de consentement est signé et la randomisation est faite.**
- Dans un deuxième temps, après l'étape de randomisation, le type de prise en charge correspondant à son groupe de randomisation est proposé au patient. On lui annonce le bras qui lui a été attribué sans préciser la nature de l'autre bras. **Si le patient accepte, le deuxième formulaire de consentement est signé.**

Cette procédure de recueil du consentement en deux étapes a déjà été utilisée et plusieurs comités d'éthique ont approuvé son utilisation(70,71). Elle permet d'éviter les risques de biais liés à l'absence d'aveugle et à l'impression que pourraient avoir les patients d'un bras « favorisé » par rapport à l'autre (rappelons qu'à ce moment aucun élément de démonstration n'existe et que c'est justement le but de l'essai que de montrer qu'il existe une différence entre les stratégies de prise en charge).

Deux groupes de patients seront constitués : un groupe intervention (dont la stratégie est détaillée ci-dessous) et un groupe contrôle sans modification de la prise en charge habituelle.

Schéma récapitulatif de la randomisation



❖ Stratégie interventionnelle : appel au centre « SOS AOH » en cas de crise

- **Carte « SOS AOH » : Tous les patients du groupe intervention** auront une **carte** explicative de la conduite à tenir avec le **numéro du centre « SOS AOH »**.

- **Fiches réflexes** : Chaque médecin régulateur du centre « SOS AOH » aura des fiches réflexes pour la conduite à tenir en fonction de la gravité des crises.

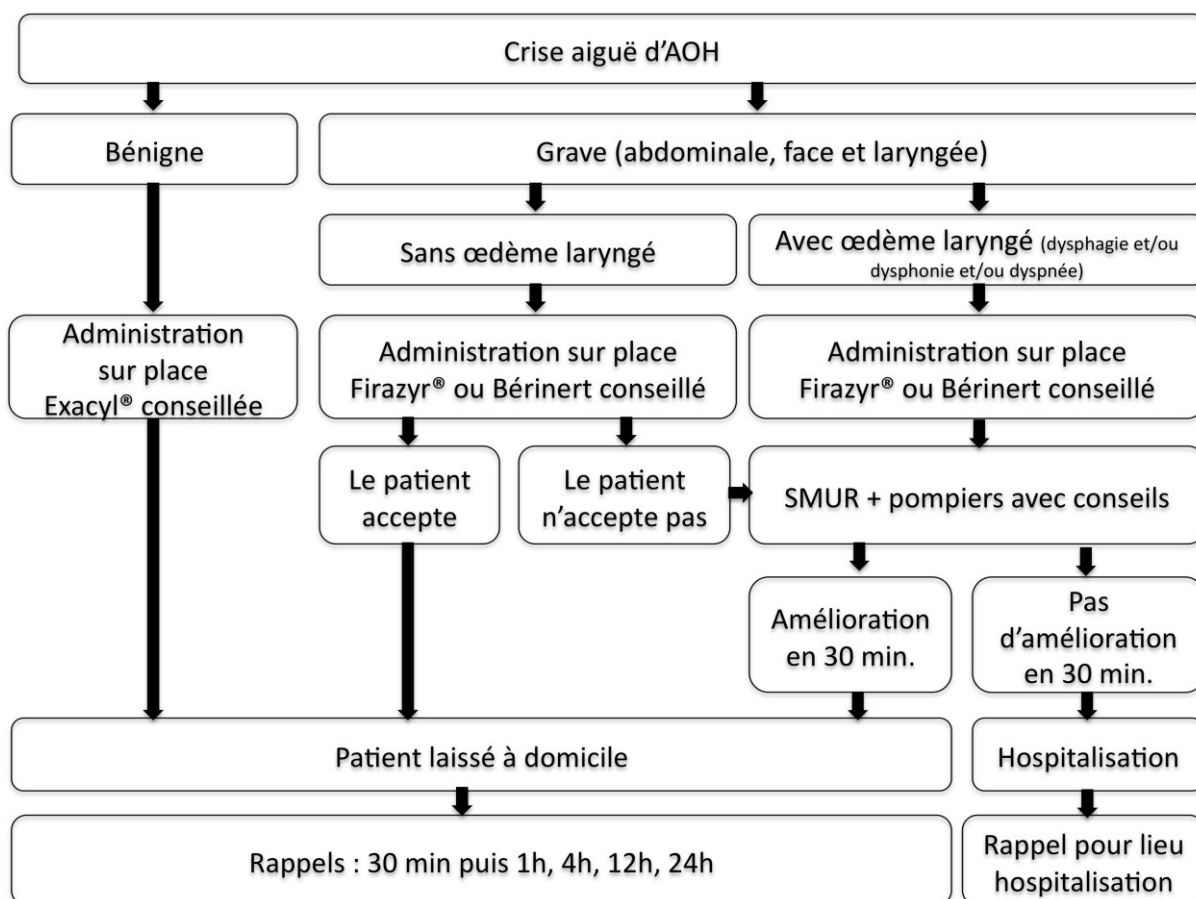
- **Conduite à tenir :**
 - **Crise bénigne**
 - Conseil médical :
 - Auto-administration d'Exacyl® (acide tranexamique) sauf contre-indications
 - Envoi d'une ordonnance par e-mail ou par fax à la pharmacie si le médicament n'est pas disponible à domicile
 - Suivi du patient par rappel téléphonique à 30 min, 1h, 4h, 12h et 24h après le début de la crise.
 - Conseil donné au patient de rappeler le centre SOS AOH en cas d'aggravation secondaire

 - **Crise grave**
 - Conseil médical
 - Auto-administration de Firazyr® (Icatibant) sauf contre-indications.
 - Si contre-indications ou indisponibilité des traitements au domicile :
 - appel du SAMU territorialement compétent pour l'envoi d'une ambulance légère dirigée vers un centre hospitalier disposant des traitements spécifiques ou pouvant se les faire acheminer par un SAMU.
 - Envoi d'un fax de recommandations de traitement au SAMU territorialement compétent, et aux urgences le cas échéant
 - Suivi du patient par rappel téléphonique à 30min puis 1h, 4h, 12h et 24h après le début de la crise.

- Conseil donné au patient de rappeler le centre SOS AOH en cas d'aggravation secondaire

- **Détresse vitale = œdème laryngé (dysphagie et/ou dysphonie et/ou dyspnée)**
 - Conseil médical immédiat
 - Auto-administration de Firazyr® (Icatibant) sauf contre-indications.
 - Bascule de l'appel au SAMU territorialement compétent pour envoi d'un SMUR et d'un prompt secours des pompiers.
 - Envoi d'un fax de recommandations de traitement au SAMU territorialement compétent
 - Acheminement du médicament vers le domicile du patient si l'état clinique le permet ou vers un centre hospitalier pouvant se les faire acheminer par un SAMU s'il existe une contre-indication ou une indisponibilité des traitements spécifiques au domicile
 - Suivi du patient par rappel téléphonique à 30 min puis 1h, 4h, 12h, 24 h après le début de la crise.
 - Conseil donné au patient de rappeler le centre SOS AOH en cas d'aggravation secondaire s'il est laissé au domicile après l'intervention du SMUR territorialement compétent.

Schéma récapitulatif de la prise en charge interventionnelle



Analyse statistique

Le calcul des effectifs prédictifs se base sur l'étude de Bouillet(58) qui évaluait la présentation clinique et la qualité de vie de 193 patients français atteints d'AEH. Cette étude observationnelle française démontre que les patients atteints d'AEH font environ 8 crises par an. Le pourcentage de patients hospitalisés ou ayant un recours aux urgences pour une crise est d'environ 11%, soit une estimation de 88% par an. Nous faisons l'hypothèse que le recours au centre « SOS AOH » devrait permettre de diminuer ce pourcentage de 20% soit 68% d'hospitalisations ou recours aux urgences par an pour une période d'observation de 2 ans dans le bras interventionnel. Compte-tenu d'un design effect (lié à la randomisation par cluster) que l'on présuppose relativement faible (i.e de l'ordre de 1.4) N= 100 patients par groupe seront ainsi nécessaire (puissance 80% au risque alpha de 5%).

Analyse descriptive :

Pour chacun des groupes : L'analyse statistique descriptive comprendra pour chaque paramètre quantitatif : moyenne, déviation standard, intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés, minimum, maximum, médiane et quartiles, nombre de valeurs manquantes. Les paramètres qualitatifs seront exprimés par la fréquence de distribution et les intervalles de confiance bilatéraux à 95% (IC95) associés.

Tests statistiques :

Critère principal : Pourcentage de patients hospitalisés par an pendant une période d'observation de deux ans.

Compte tenu de l'existence possible de plusieurs patients issus d'une même famille, il n'est pas possible de considérer les unités statistiques simplement au niveau des patients individuels car les données d'une même famille ne sont pas indépendantes. L'analyse se fera donc en utilisant des modèles mixtes généralisés où la famille sera intégrée au modèle comme effet aléatoire, la distribution de la variable d'intérêt étant évidemment binomiale.

Critères secondaires : nombre de séjour en réanimation, de recours aux urgences, de journées d'hospitalisation, d'intubations annuelles, d'interventions SAMU/SMUR, d'arrêts maladie et leurs durées.

Ces variables seront analysées par modèle mixte d'ANOVA, la famille sera introduite dans le modèle comme effet aléatoire.

La mortalité sera analysée selon la même procédure que le critère principal.

Tous les tests seront bilatéraux au risque de première espèce fixé à 5%.

Aspects éthiques

Cette étude rentre dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 Août 2004 du Code de la Santé Publique. Les autorisations de l'Afssaps et du CPP d'Aulnay ont été obtenues. Le patient était informé et son consentement recherché. Cette étude a été déclarée sur le site ClinicalTrials.gov : Clinical Trials NCT01679912.

3. RESULTATS

Les inclusions ont été finalisées le 26 Juin 2014. Un total de 200 patients a été inclus dans l'étude (**Figure 1**). A 22 ± 3 mois de suivi, 9 (4,5%) patients n'ont pas eu d'évaluation de leur

critère de jugement principal. Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le **tableau 1** ci-dessous.

Figure 1 : randomisation et suivi

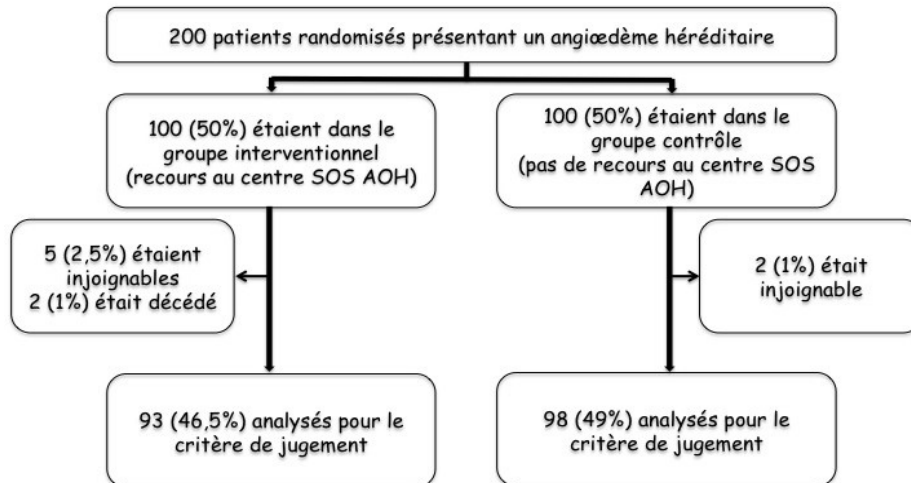


Tableau 1 : caractéristiques des patients

Caractéristiques de base des patients	SOS AOH	Contrôle
Age moyen (ans) ± ET	42±15	44 ± 16
Sexe, n (%)		
Masculin	34 (34)	41 (41)
Forme d'AEH, n (%)		
Type I	80 (80)	85 (85)
Type II	8 (8)	6 (6)
C1-INH normal avec mutation F12	12 (12)	9 (9)
Suivi moyen (mois) ± ET	23±2	21 ± 3

ET, écart type ; C1-INH, C1-inhibiteur

4. INTERPRETATION DES RESULTATS

Deux conclusions sont possibles :

- Soit ce projet de recherche peut mettre en évidence un nombre de patients hospitalisés (par an pendant une période d'observation de 2 ans) inférieur dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle et mettre en évidence une baisse des coûts de prise en charge. Ainsi, le recours à un centre d'appels unique lors d'une crise aigue d'AEH permet une diminution de la morbidité et des coûts de prise en charge par rapport à la prise en charge habituelle. De ce fait, les résultats de cette étude auront une incidence considérable pour les pratiques cliniques dans la prise en charge des AEH.
- Soit ce projet de recherche peut ne pas montrer de différence significative entre le nombre de patients hospitalisés (par an pendant l'observation de 2 ans) et les coûts de prise en charge du groupe intervention par rapport au groupe contrôle. Comme l'échantillon est important, la prise en charge habituelle restera alors recommandée en 1^{ère} intention dans la prise en charge des crises aiguës d'AEH.

Article 5.

Hereditary angioedema : interest to use a call center during attacks. Study protocol for a randomized controlled trial (SOS HAE)

Nicolas JAVAUD, Olivier FAIN, Isabelle DURAND-ZALESKI, David LAUNAY, Laurence BOUILLET, Anne GOMPEL, Alain SOBEL, Maguy WOIMANT, Hasina RABETRANO, Tomislav PETROVIC, Frédéric LAPOSTOLLE, Isabelle BOCCON-GIBOD, Paul-George REUTER, Philippe BERTRAND, Brigitte COPPERE, Bernard FLOCCARD, Gisèle KANNY, Ludovic MARTIN, Eric VICAUT, Frédéric ADNET,

Submitted for publication in Trials ; 2016

Hereditary angioedema : interest to use a call center during attacks. Study protocol for a randomized controlled trial (SOS HAE)

Nicolas Javaud, MD, MS,¹ Olivier Fain, MD,² Isabelle Durand-Zaleski, MD, PhD,³ David Launay, MD, PhD,⁴ Laurence Bouillet, MD, PhD,⁵ Anne Gompel, MD, PhD,⁶ Alain Sobel, MD,⁷ Maguy Woimant, MD,⁸ Hasina Rabetrano, MS,³ Tomislav Petrovic, MD,⁸ Frédéric Lapostolle, MD, PhD,⁸ Isabelle Boccon-Gibod, MD,⁵ Paul-Georges Reuter, MD, MS,⁸ Philippe Bertrand, MD,⁸ Brigitte Coppere, MD,⁹ Bernard Floccard, MD,¹⁰ Gisele Kanny, MD, PhD,¹¹ Ludovic Martin, MD, PhD,¹² Eric Vicaut, MD, PhD,¹³ Frédéric Adnet, MD, PhD⁸

¹Service des Urgences, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Université Paris 7, 92 700 Colombes, France.

²Service de Médecine Interne, DHUi2B, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Université Paris 6, 75 012 Paris, France.

³URCEco Ile de France, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Université Paris 12, 75 004 Paris, France.

⁴Service de Médecine Interne, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Université de Lille, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex, France.

⁵Service de Médecine Interne, Centre de Référence sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France.

⁶Département d'Endocrinologie Gynécologique, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Port Royal, Université Paris 5, 75001 Paris, France.

⁷T2i, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel Dieu, Université Paris 5, 75004 Paris, France.

⁸SAMU-SMUR 93, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Université Paris 13, 93 000 Bobigny, France.

⁹Service de Médecine Interne, et ¹⁰Service de Réanimation, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), CHU Edouard Herriot, 69 437 Lyon Cedex, France.

¹¹Service de Médecine Interne, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), CHU de Nancy, 54 035 Nancy, France.

¹²Service de Dermatologie, Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk), Université d'Angers, CHU d'Angers, 49 933 Angers cedex, France.

¹³Unité de Recherche Clinique, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Fernand Widal, Université Paris 7, 75 010 Paris, France

Short title: SOS HAE

Corresponding author:

Nicolas Javaud, MD, MS

Service des Urgences, Hôpital Louis Mourier

Centre de Référence associé sur les angioedèmes à kinines (CRéAk)

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Paris 7

178 Rue des Renouillers

92 700 Colombes, France.

Tel: 33 (0)1 47 60 64 42

Fax: 33 1 47 60 62 62

E-mail: nicolas.javaud@aphp.fr

Word count: 206 words (abstract), 2735 words (text), 1 table, 1 figure

ABSTRACT

Background :

There remains currently a substantial morbi-mortality in patients with HAE, despite guidelines for the specific treatment of HAE attacks. Beside the acute medical problem requiring specific treatment, HAE attacks have a significant socio-economic burden.

Methods / design :

This is a multicenter, prospective, cluster-randomized, single-blind parallel-group trial that compares the effect of the use of an call center to the usual practice during hereditary angioedema (HAE) attacks on morbidity and socio-economic costs of HAE patients. In the intervention strategy, all the patients have a « SOS HAE card » with free phone number of « SOS HAE » call center. This call center allow access to systematic treatment at home by trained physicians or routing help with local French Emergency Medical Services (EMS) aware about HAE and possible routing of specific treatment to the emergency department located near to or at patient's home.

The primary outcome measure is the number of admissions for angioedema. The follow-up duration for each patient will be 2 years. Two hundred patients will be included.

Discussion

The « SOS HAE » study will be the alone large randomized controlled trial evaluating morbidity and socio-economic costs in HAE patients according to the use or not of a unique call center.

Trial registration : [ClinicalTrials.gov NCT NCT01679912](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01679912)

Keywords : hereditary angioedema, emergency, icatibant, plasma-derived C1-INH, call center

Background

Hereditary angioedema (HAE) is a rare disease with a prevalence ranging from 1 / 50 000 to 1 / 100 000 worldwide[1]. The form with C1-inhibitor (C1-INH) deficiency is an autosomal dominant disorder, although 25% of cases with C1-INH deficiency are due to a spontaneous mutation in individuals with no family history of the disease[2, 3]. Patients with C1-INH deficiency present a type I HAE or a type II HAE[2, 3]. Patients with family history of angioedema, normal C1-INH and mutation in the F12 gene present a factor XII-HAE (FXII-HAE)[2].

HAE attacks are characterized by recurrent subcutaneous swelling without itching lasting 48 to 72 hours[3, 4]. Attacks involving the extremities, the abdomen are the most common, each representing almost 50% of all attacks[5]. Severe abdominal attacks can induce severe pain and third-space sequestration of fluid that can induce significant hypotension[5, 6]. Laryngeal attacks can occur, leading to asphyxiation[7]. More than 50% of patients with HAE experience at least one laryngeal attack during their lifetimes[7]. Morbidity and mortality remain substantial, although guidelines are available for the specific treatment of HAE attacks[2, 3, 8]. The management of patients with HAE is shifting towards self-treatment of attacks at home with fewer emergency visits and hospital admission[9, 10]. Nevertheless, a retrospective study in 193 patients with HAE reported a rate of 8 attacks per year per patient, with approximately 11% of patients turning up at the ED[11]. A recent prospective observational study in 29 patients with HAE indicated that laryngeal and facial edemas are independent risk factors associated with hospital admission[12]. In this study, prompt emergency department (ED) arrival did not quite help avoid hospital admission. Thereby, a prospective study is required to evaluate the impact of measures that might shorten the time from attack onset to first contact with a health care professional[12]. Besides the acute medical problem requiring specific treatment, HAE attacks have a significant socio-economic cost[13]. Costs and length hospital stay were all the more important as the attack was severe[13]. A randomized study, evaluating a telephone care-management strategy, reported a significant decrease of average medical costs and hospital admissions in the telephone coached group[14]. To the best of our knowledge, this is the first trial-based economic evaluation of the medical management of HAE. We propose a multicenter cluster randomized controlled trial to determine whether a centralization of the calls for an HAE attack associated with an intervention based on systematic guidelines of early treatment would allow to decrease morbidity and reduce the socio-economic impact of the disease.

Methods/Design

Design and settings

The « SOS HAE » study is a prospective, multicenter, single blind, two-arm cluster-randomized trial. This study is conducted of HAE patients who were followed by one of the reference centers for bradykinin-mediated angioedema. Considering the low prevalence of HAE, strategy was to include already diagnosed adults with HAE. Each investigator will select eligible patients corresponding to its recruitment (type I, type II HAE or FXII-HAE). Therefore, the included patients will have a HAE diagnosis confirmed by a specialist in HAE based on patient history, functional and antigenic C1-INH levels and genetic data.

Ethical aspects

The study protocol and information forms were approved by the ethical committee and by the competent French legal authority : Comité de Protection des Personnes d'Ile de France 10 ; registration number : 2012-A00044-39 ; date of approval 19 January 2012.

Patients are informed orally and in writing. Patients provided with a written document about the « SOS HAE » study by the investigator. By French law, written informed consent is required, as the standard of care don't encompassed both study interventions. As already mentioned, patients are informed about the trial and their right to refuse participation.

Participating centers

A total of 8 French reference centers for bradykinin-mediated angioedema are participating in the study. All study sites have medical and paramedical teams who are experienced in the field of HAE. These centers were accredited in 2006 by the French Ministry of Health with the objective of improving access to diagnosis and therapy for patients with HAE. All 8 participating centers were implementing a therapeutic education program based on guidelines for systematic treatment of severe attacks and for prophylaxis of recurrent attacks, and all offered nursed-led sessions on self-administration of specific therapy for an attack[2, 3, 8, 15]. The call center will be located in the premises of the French Emergency Medical Service (EMS) (SAMU 93), with a free dedicated telephone line (0 800 111 001). The SAMU 93 had the required logistics capabilities for the provision of 24/7/365 expert medical advice over the telephone[16]. Appropriate care of attacks had been promoted in the SAMU 93 by posting placards enhancing EMS awareness of the issue, by providing emergency physicians with instruction sheets on recommended emergency management and prophylaxis of recurrence[2]

and by appointment of two contact persons – a member of the reference center for bradykinin-mediated angioedema at the university hospital of Saint-Antoine and a member of the national scientific board of the reference center for bradykinin-mediated angioedema – either of whom could be contacted by the EMS physician in charge if necessary.

The local emergency medical services (EMS) had the required logistics capabilities for storage and around the clock delivery of appropriate specific agents (plasma-derived C1-INH and icatibant) to patients or healthcare organizations. The departmental SAMU (French EMS) will be immediately contacted by « SOS HAE » in case of necessity (life threatening). The routing of specific treatments can be organized towards the places of intervention by contacting the local EMS associated to the reference sites having a specific treatment.

Study population

Eligible patients are adults (≥ 18 years) with HAE disease pre-selected in one of 8 reference center for bradykinin-mediated angioedema. Inclusion criteria were a documented diagnosis of HAE (type I, II or FXII-HAE) and signed informed consent. Exclusion criteria were pregnant woman, recent history (1 month) of myocardial infarction and ischemic stroke and allergy to icatibant or to plasma-derived C1-INH.

Randomization

The randomized units were reference centers (clusters), and randomization was stratified according to the number of eligible HAE patients within the reference center. Using permuted blocks of four, we randomly assigned reference centers (not patients) to the intervention or usual practice (in a 1 : 1 ratio). Randomization was performed to ensure balance distribution of the 2 strategy arms. Randomization and inclusion was made according to modifying Zelen's method with obtaining informed consent in two stages[17]. Firstly, eligible patients were invited to participate in a cohort study without specifying to patient the nature of both designed arms. If patients agreed, the first consent form was signed and the randomization was made. Secondly, we proposed to patient the assigned arm without specifying the nature of the other arm. If patient accepted, the second consent form was signed. Before randomization, the presence of the inclusion criteria and the absence of the non-inclusion criteria are verified. The inclusion day is the study day zero (D0).

Study interventions

The study protocol and both arms of randomization are detailed in **Figure 1**.

We choose to test a strategy of systematic treatment encouraged by information meetings allowing a follow-up and a discussion about the inclusions with an expert physician. We consider the result of a strategy applied to the whole group of patients on the number of admissions. We assess efficacy of the answer of « SOS HAE » to a request for routine treatment of the attack, rather than the efficacy of the treatment itself.

Intervention strategy

All the patients in the intervention group will have a « SOS HAE card ». It's an explanatory card on how to proceed and with free phone number of « SOS HAE » call center : « from the beginning of the attack and before administration, call the number : 0 800 111 001 ». It's free number opened 24 hours a day and 365 days a year.

There is an online prescription of a systematic treatment at home by a trained physicians of this call center or routing help with local French EMS aware about HAE and possible routing of specific treatment to the emergency departement located near to or at patient's home.

The physicians of the « SOS HAE » call center had emergency instruction sheets on HAE management at their disposal according the severity of the attacks (**Table 1**).

Usual strategy

No change in the usual care. Patients don't have « SOS HAE card » with dedicated number to HAE management.

Data collection and follow-up

Medical data

Expert and emergency physicians collected standardized clinical data, including those laid out in the most recent Hereditary Angioedema Internation Working Group (HAWK) guidelines[2] :

At day zero (D0)

Patient sex, age, type of angioedema (type I, II or FXII-HAE), time since diagnosis, personal history of angioedema (visits to the ED during previous year, admissions to intensive care unit [ICU], and history of intubation and of tracheotomy), ongoing long-term treatment, number of relatives with HAE.

At each attack and every 2 months for 2 years

Number of attacks. And for each attack: possible trigger of attack, day and time of onset of symptoms, day and time of call to « SOS HAE » center, edema site, (self-administred or caregiver) home therapy or hospital treatment, time treatment started, and course of attack (onset of symptom relief and time of symptom resolution).

Number of admissions (/ patient / per year for 2 years), duration of admissions, number of admissions in ICU (/ patient / per year for 2 years), number of ED visits (/ patient / per year for 2 years), number of intubations, number of French EMS interventions, mortality.

Economic data

Cost of the « SOS HAE » call center: training of the French EMS Staff, cost of the free phone line, cost of the answer to calls (time spent and number of calls). Cost of the patients care: consumptions of hospital resources (hospitalization costs) and out of hospital resources (emergency visits to the hospital or the use of an emergency ambulance, drug administration by physicians or nurses, drugs the treatment of the attack), duration of missed workdays, eventually remains supported by patients.

Quality of life

SF36 score at one year and at 2 year of follow-up

Organization of the trial

Funding and support

The « SOS HAE » trial is promoted by the Assistance Publique- Hôpitaux de Paris and supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011; AOM 11 090).

Coordination and implementation of the trial

Each medical and paramedical team in the 8 participating reference centers and in the « SOS HAE » call center were trained in the protocol and data collection using an electronic case-record form. The electronic case-record form was developed with CleanWEB™, a centralized, secure, interactive, web-response system accessible from each study center, provided and managed by Telemedicine Technologies. In accordance with French law, the electronic case-record form and database were validated by appropriate committees (Comité Consultatif sur

le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé ;
Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Blinding

Given the nature of the interventions, physicians, nurses cannot be blinded for the randomized interventions. However, patients were blinded to the strategy group according the Zelen's method of randomization. Simple-blind is, however, partially counterbalanced by the objective nature of the primary outcome measure[18]. The analysis will be blinded to allocation of groups.

Outcomes measures

Primary outcome

The primary outcome is the number of admissions for angioedema attacks per patients per year during a 2 years period.

The number of admissions for angioedema attacks is measured from the randomization date until end of follow-up or death. For patients discharged alive, information on the primary outcome will be collected by a telephone call to the patients. All observation charts of admission are collected.

Secondary outcomes

Secondary outcomes are the number of admissions for another cause (than angioedema attack) per year during a 2 years period; mortality by angioedema attack, mortality for another cause, number of ICU admissions per year, number of ED admissions per year, number of hospital stay, number of intubation per year, number of French EMS interventions, number of missed workdays and duration, costs of patients care, SF 36 score.

Definition

An admission is defined as a stay longer than 12 hours in the hospital after the admission. An ED visit is defined as a consultation in ED, without admission (a stay lower or equal than 24 hours).

Statistical methods

Sample size calculation

The aim of this study is to demonstrate a difference in outcome between two strategies. Our primary hypothesis is that the “SOS HAE” call center might be beneficial to patients with angioedema attacks. The sample size calculation is based on the primary outcome: number of admissions for angioedema.

A recent study in 193 patients with HAE in France reported a rate of approximately 8 attacks per year per patient, with approximately 11% of patients turning up at the ED or admitted to the hospital or, i.e an estimation of 88% per year. We hypothesize that the use of the “SOS HAE” call center should reduce this percentage by 20%; i.e 68% of admissions or ED visits per year for 2 years in the interventional arm. In consideration of a design effect (due to cluster randomization) that we assume relatively low (i.e 1,4), $n = 100$ patients per group will be necessary to provide a study power of 80% with an alpha risk of 5% between both treatments (bilateral formulation).

Methodology of the statistical analysis

For each group, quantitative variables will be described as average, standard deviation, 95% confidence intervals, minimum, maximum, median and quartiles, number of missing values. Qualitatives parameters will be expressed as number and percentage.

Analysis of the primary outcome

Number of admissions for angioedema attacks will be analyzed in the intention-to-treat population.

Considering the possible existence of several patients stemming from the same family, it is not possible to consider the statistical units only in individual patients because the data of the same family are not independent. The analysis will therefore use generalized mixed models where the family will be included into the model as random effect, the distribution of the variable of interest being obviously binomial.

All these tests will be performed with a bilateral formulation.

Analysis of the secondary outcomes

These variables will be analyzed by mixed model of ANOVA. The family will be introduced into the model as random effect.

All these tests will be performed with a bilateral formulation.

Discussion

Reduce the morbi-mortality and the socio-economic costs of HAE are two of the key questions in HAE patients. Answering these questions is a priority of the experts on the subject[2].

Currently, indications for specific treatment of HAE attacks are well codified[2, 3]. Plasma-derived C1-INH or icatibant are the indisputable emergency drug to use in case of life-threatening conditions (laryngeal involvement), abdominal attacks and involvement of the face[2, 3, 19, 20]. Experts recommend early home treatment[2, 15]. Indeed, patients with HAE who were trained to self-administer icatibant were able to recognize HAE attacks and decide when to inject[21], thereby avoiding hospital admission[12]. Self-administration of plasma-derived C1-INH also has been shown to be effective[22]. An evaluation of its feasibility and efficacy in 31 patients with HAE showed that the time from attack onset to start of treatment was significantly shorter after than before training in self-injection. Despite these studies[21, 22], morbidity remained high in patients with HAE. In two retrospective studies of patients with HAE[11, 13], 73 (16%) and 21 (11%) presented at the hospital ED with an attack and 59% were admitted to the hospital in the first study[13]. A recent prospective study showed that most patients attended the ED because they were running out of medication or were unaware that emergency treatment could be self-administrated. So, our prospective controlled cluster-randomized trial could allow to evaluate the impact of measures that might shorten the time from attack onset to first contact with a health care professional.

HAE confers a significant cost to the health care system and a substantial economic burden to HAE patients and families[13]. Reduce the number of admissions, with this trial, could impact the socio-economic burden of the HAE disease.

We hypothesize that the use of a unique call center for this rare disease associated with a very specialized answer could significantly impact the morbidity (admissions) and so, the socio-economic burden of the disease.

Trial status

Enrollment is completed from June 2014.

BIBLIOGRAPHY :

1. Longhurst H, Cicardi M: **Hereditary angio-oedema**. *Lancet* 2012, **379**:474–81.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B, HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology): **Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group**. *Allergy* 2014, **69**:602–616.
3. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Khan D, Sheikh J, Weldon D, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology: **A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema**. *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**:1491–1493.
4. Zuraw BL: **Clinical practice. Hereditary angioedema**. *N Engl J Med* 2008, **359**:1027–36.
5. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J: **Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency**. *Am J Gastroenterol* 2006, **101**:619–27.
6. Guichon C, Floccard B, Coppere B, Hautin E, Bages-Limoges F, Rouviere O, Monnier N, Drouet C, Allaouchiche B: **One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities**. *Intensive Care Med* 2011, **37**:1227–8.
7. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N: **Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency**. *Arch Intern Med* 2003, **163**:1229–35.
8. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B: **Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group**. *Allergy* 2012, **67**:147–57.
9. Riedl MA, Banerji A, Gower R: **Current medical management of hereditary angioedema: follow-up survey of US physicians**. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, **3**:220–227.
10. Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spanò R, Marone G, Triggiani M: **Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema**. *Int Arch Allergy Immunol* 2015, **166**:259–266.
11. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, Montauban V, Finck K, Bouée S, Gompel A, Kanny G, French National Reference Center for Hereditary Angioedema (CREAK): **Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients**. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2013, **111**:290–294.

12. Javaud N, Gompel A, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cantin D, Smaili N, Carpentier F, Boubaya M, Launay D, Adnet F, Fain O: **Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study.** *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2015, **114**:499–503.
13. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE: **Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, **104**:314–320.e2.
14. Wennberg DE, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennett G: **A randomized trial of a telephone care-management strategy.** *N Engl J Med* 2010, **363**:1245–55.
15. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martinez-Saguer I, Raguet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B: **HAE international home therapy consensus document.** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010, **6**:22.
16. Adnet F, Lapostolle F: **International EMS systems: France.** *Resuscitation* 2004, **63**:7–9.
17. Zelen M: **A new design for randomized clinical trials.** *N Engl J Med* 1979, **300**:1242–5.
18. Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JPA, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JAC: **Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials.** *Ann Intern Med* 2012, **157**:429–438.
19. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke H-O, Bernstein JA: **Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**:801–808.
20. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anne S, et al.: **Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema.** *N Engl J Med* 2010, **363**:532–41.
21. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, Caballero T, Bloom B, Nair N, Malbrán A: **Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema.** *Allergy* 2014, **69**:305–314.
22. Boysen HB, Bouillet L, Aygören-Pürsün E: **Challenges of C1-inhibitor concentrate self-administration.** *Int Arch Allergy Immunol* 2013, **161** Suppl 1:21–25.

Table 1. Treatments recommendations

Treatment	Recommendations
Vital distress	<ul style="list-style-type: none"> - Immediate and as soon as possible, administer - Icatibant (Firazyr®) : 30 mg subcutaneously or - Plasma-derived C1-INH (Bérinert®) : 20 UI/Kg intravenously - Switch the call to the local SAMU for sending French EMS - Gain control of upper airway
Severe attacks . Laryngeal . Face . Abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Immediate and as soon as possible, administer - Icatibant (Firazyr®) : 30 mg subcutaneously or - Plasma-derived C1-INH (Bérinert®) : 20 UI/Kg intravenously - If unavailability of treatments at home, switch the call to the local SAMU for sending an ambulance headed towards a hospital with specific treatments available, or being able to get them by French EMS - Gain control of upper airway
Non severe attacks (members, genital)	<ul style="list-style-type: none"> - Tranexamic acid : 1 gr / 6h except breastfeeding, thromboembolic pathology
Surveillance in all cases	Monitoring by phone in 30 minutes, 1 hour, 4 hours, 12 hours and 24 hours after the beginning of the attack Advice to call back « SOS HAE » call center in case of secondary worsening

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le recours à la médecine d'urgence des patients atteints d'AE bradykinique est un des aspects majeurs de la prise en charge des AE bradykiniques. Nous avons travaillé sur différentes pistes qui permettent d'optimiser cette prise en charge afin de diminuer la morbidité mais aussi les coûts induits par les crises aiguës d'AE bradykiniques. Nos axes de recherche comprenaient la recherche des facteurs associés à une hospitalisation en réanimation des AE bradykiniques, la comparaison de la sévérité des AE bradykiniques, la caractérisation des AEH, la caractérisation des AE associés aux IEC et enfin la proposition d'un recours à un centre d'appels unique pour la prise en charge des crises aiguës d'AEH. L'ensemble de ces thématiques a donné naissance à des protocoles de recherche clinique qui nous ont permis de proposer une amélioration des algorithmes de prise en charge des crises aiguës d'AEH. Nous avons montré que l'atteinte des voies aériennes supérieures au cours d'un AE bradykinique était associée à une hospitalisation en réanimation ainsi que l'utilisation d'un traitement corticoïde, inefficace dans cette indication. Nous avons démontré que l'œdème laryngé, la macroglossie et l'œdème des lèvres sont plus fréquentes chez les patients avec un AE secondaire aux IEC que dans les formes héréditaires où les crises douloureuses abdominales sont plus fréquentes. Les patients atteints d'AEH ont recours aux urgences car ils sont en rupture de traitement et ne connaissent pas l'auto-administration des traitements spécifiques à domicile alors que l'icatibant pourrait éviter l'hospitalisation. Nous avons par ailleurs montré que l'atteinte laryngée et le caractère progressif de l'œdème étaient des facteurs de risque d'hospitalisation lors des crises d'AE secondaire aux IEC dont l'évolution était favorable malgré la sévérité initiale des cas. Le protocole qui évalue l'intérêt d'un recours à un centre d'appels unique lors des crises aiguës d'AEH est en cours, dans la phase de suivi.

AUTRES PUBLICATIONS ET TRAVAUX

I. TRAVAUX CONCERNANT LES ANGIOEDÈMES BRADYKINIQUES

a. Travaux publiés

Fain O, Gobert D, Khau CA, Mekinian A, **Javaud N**. Acquired angioedema. *Presse Med*. 2015. 27 : 414-418

Floccard B, **Javaud N**, Crozon J, Rimmelé T. Emergency management of bradykinin-mediated angioedema. *Presse Med*. 2015. 44 : 70-7.

Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot P, Branellec A, Boubaya M, Chassaignon C, Adnet F, Fain O. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med* 2013 ; 31 :124-9

Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau CA, **Javaud N**. *Press Med*. 2015. 44 : 43-7

Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, Dubrel M, Adnet F, Fain O. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med*. 2013. 20 : 291-2

Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, **Javaud N**, Launay D, Boccon-Gibod I, Fain O. Groupe d'experts du CRÉAk. Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema : recommendations from the French national centre for angioedema. *Rev Med Interne*. 2013

Branellec A, Bouillet L, **Javaud N**, Mekinian A, Boccon-Gibod I, Blanchard-Delaunay C, Oksenhendler E, Ollivier Y, Dunogué B, Amarger S, Ponard D, Drouet C, Mouthon L, Thomas M, Fain O; on behalf of the French National Reference Center for Angioedema (CREAK). Acquired C1-Inhibitor Deficiency : 7 patients Treated with Rituximab. *J Clin Immunol* 2012 ; 32 : 936-41

Javaud N, Fain O, Bernot B, Adnet F, Lapostolle F. Bradykinin-mediated angioedema secondary to angiotensin converting enzyme : initiate treatment from the prehospital phase. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 ; 30 : 848-50

Fain O, Branellec A, Dubrel M, **Javaud N**. Hereditary angioedema. *Rev Prat*. 2011 ; 61:751-4.

b. Communications orales et posters

Javaud N, Cantin D, Smaïti N, Carpentier F, Bouillet L, Adnet F, Fain O. Facteurs associés à une hospitalisation lors des crises aiguës d'angioedème héréditaire : une étude prospective multicentrique. *Urgences* 2015.

Achamlal J, Youssef M, Lapostolle F, Lekouara A, Hamza L, Adnet F, Fain O, **Javaud N**. Angioedème secondaire aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : prise en charge en urgence et critères dhospitalisation. *Urgences* 2015.

Javaud N, Floccard B, Gontier F, Lapostolle F, Boccon-Gibod I, Martin L, Amarger S, Boumediene A, Boubaya M, Asfar P, Coppere B, Ollivier Y, Bouillet L, Adnet F, Fain O. Angioedèmes bradykiniques : facteurs associés à une admission en réanimation, une étude multicentrique. SRLF. 2015.

Javaud N, Floccard B, Gontier F, Boccon-Gibod I, Martin L, Amarger S, Boumediene A, Boubaya M, Lapostolle F, Asfar P, Coppere B, Ollivier Y, Bouillet L, Adnet F, Fain O. Angioedèmes bradykiniques : facteurs associés à une hospitalisation en réanimation. 68^{ème} Congrès de la SNFMI. Saint-Malo. 12-14 Décembre 2013.

N Javaud, S. Charpentier, F. Lapostolle, D. Lekouara, M. Boubaya, G. Lenoir, A. Mekinian, F. Adnet, O. Fain. Sévérité des angioedèmes bradykiniques médicamenteux : étude comparative avec les formes héréditaires. Urgences 2013.

N Javaud, S. Charpentier, F. Lapostolle, D. Lekouara, M. Boubaya, G. Lenoir, A. Mekinian, F. Adnet, O. Fain. Sévérité des angioedèmes bradykiniques médicamenteux : étude comparative avec les formes héréditaires. 66^{ème} Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne (S.N.F.M.I). Nice. 12-14 Décembre 2012.

N Javaud, F. Carpentier, D. Cantin, N. Smaïti, D. Launay, F. Pevirieri, F. Adnet, O. Fain. Angioedème héréditaire aux urgences. Urgences 2012. Paris. 30 Mai au 1 Juin 2012.

II. TRAVAUX NE CONCERNANT PAS LES ANGIOEDÈMES BRADYKINIQUES

a. Travaux publiés

Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccara A, **Javaud N**, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The SISCA randomized trial. *Int J Cardiol.* 2014 ; 27 : 414-418

Freund Y, Jabre P, Mourad J, Lapostolle F, Reuter PG, Woimant M, **Javaud N**, Adnet F. Relative adrenal insufficiency in critically ill patient after rapid sequence intubation : KETASED ancillary study. *J Crit Care* 2014

Morel P, Melboucy-Belkhir S, Mekinian A, **Javaud N**, Fain O. Herpes simplex encephalitis. *Rev Prat.* 2013 ; 63 : 1196

Gras J, Mekinian A, **Javaud N**, Boukari L, Fain O. Tongue necrosis in giant cell arteritis. *Rev Prat.* 2013 ; 63 : 602

Pateron D, Vicaut E, Debuc E, Sahraoui K, Carbonell N, Bobbia X, Thabut D, Adnet F, Nahon P, Amathieu R, Aout M, **Javaud N**, Ray P, Trinchet JC, for the HDUPE Collaborative Study Group. Erythromycin Infusion or Gastric Lavage for Upper Gastrointestinal Bleeding: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2011 ; 57 : 582-9

Javaud N, Da Silva Certal R, Stirnemann J, Morin AS, Chamouard JM, Augier A, Bouchaud O, Carpentier A, Dhote R, Dumas JL, Fantin B, Fain O. Tuberculous cerebral vasculitis : retrospective study of 10 cases. *Eur J Intern Med* Epub 2011 ; e99-104

Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, Laederich J, Ziol M, Callard P, Ronco P, Rondeau E, Fain O. Renal Granulomatoses : A Retrospective Study of 40 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 170-80

b. Communications orales et posters

Rouchy C, Reuter PG, Cattan S, Benamer H, Beruben A, Assez N, Raphaël V, **Javaud N**, Lapostolle F. Une stratégie invasive débutée en préhospitalier améliore l'évolution du syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST. Etude SISCA. Urgences 2014.

Desmaizieres M, Franchitti J, Reuter PG, Galinski M, Woimant M, **Javaud N**, Adnet F, Lapostolle F. Connaissance de leurs traitements par les Patients. Etude COPA. Urgences 2014.

Akodad H, **Javaud N**, Petrovic T, Reuter PG, Orer P, Adnet F, Lapostolle F. Diagnostic of electrocardiograms ECG abnormalities of by residents. *VIIth Mediterranean Emergency Medicine Congress*. 8-11 Septembre 2013. Marseille, France. Or-150

Lapostolle F, Lapostolle D, Lapostolle K, Sayah A, Akodad H, **Javaud N**, Reuter PG, Adnet F. ECG quality in emergency medicine. Subjective and objective analysis. *VIIIth Mediterranean Emergency Medicine Congress*. 8-11 Septembre 2013. Marseille, France. Or-171

Mahadevan P, Petrovic T, Akodad H, Reuter PG, **Javaud N**, Adnet F, Lapostolle F. ECG in emergency medicine. The electrodes on the breast or under the breast ? *VIIIth Mediterranean Emergency Medicine Congress*. 8-11 Septembre 2013. Marseille, France. Or-168

F Adnet, E Debuc, O Gardy, **N Javaud**, C Lejeune, D Pateron, P Ray. Hémorragies digestives aiguës hautes du sujet âgé vues aux urgences : caractéristiques et pronostic. Urgences 2013.

M Woimant, P Orer, R Dufau, M Desmaizières, JM Agostinucci, **N Javaud**, M Galinski, F Lapostolle. Impact de l'utilisation d'électrodes précablées sur la nécessité de "refaire" un ECG. Urgences 2013.

M Desmaizières, M Kessler, **N Javaud**, M Woimant, T Petrovic, R Dufau, F Adnet, F Lapostolle. Evaluation du temps total gagné par l'utilisation d'électrodes à ECG précablées. Urgences 2013.

A Akodad, HA Chauvat, S Gasmi, P Orer, M Woimant, **N Javaud**, F Adnet, F Lapostolle. Diagnostic des principales anomalies ECG par les internes en formation. Urgences 2013.

Sayah A, **Javaud N**, Orer P, FP. Auffredou, Yap A, Lapostolle D, Lapostolle K, Lapostolle F. Qualités des ECG analysés aux urgences. Analyse subjective et objective. Urgences 2013.

P Bertrand, JM Agostinucci, T Petrovic, M Woimant, P Orer, **N Javaud**, F Adnet, F Lapostolle. Délai de mise en action de l'Auto-CPR®, nouveau dispositif automatisé de massage cardiaque externe. Urgences 2013.

B Dahan, T Petrovic, P Pes, F Adnet, **N Javaud**, F Lapostolle, K Tazarourte. Mesure du diamètre pupillaire par échographie. The PUPUS Study. Urgences 2012. Abstract CP152.

P Bertrand, JM Agostinucci, FP Auffredou, E Devallière, **N Javaud**, G Lenoir, P Wipf, F Lapostolle. Impact de l'utilisation d'un nouveau dispositif de massage cardiaque externe (Auto-CPR) sur les conditions d'intubation : Etude Intub-Air-CP. Urgences 2012. Abstract CP369.

N Javaud, M Galinski, G Lenoir, T Petrovic, A Alheritaire, P Wipf, P Bertrand, M Desmaizières, F Lapostolle. Etude REAV- Repérage Echographique pour Abord Veineux. Comparaison aux voies d'abord de référence au niveau cervical. Urgences 2010. Paris. 2-4 Juin 2010.

R Da Silva Certal, **N Javaud**, J Stirnemann, B Fantin, O Bouchaud, JM Chamouard, A Carpentier, R Dhote, O Fain. Vascularites cérébrales tuberculeuses : 10 observations. 60^{ème} Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne (S.N.F.M.I). Toulouse. 9-12 Décembre 2009.

N Picard, F Boursier, **N Javaud**, C Birlouez, N Nekhili, T Paule, D Thevenin, JL Sebbah. Réalité de la médicalisation préhospitalière ; durée de médicalisation ; Score de geste. Urgences 2007. Paris 30 mai au 1 Juin 2007

N Picard, F Boursier, M Youssef, **N Javaud**, J Cerceau, A Guillerm Arri, D Chalumeau, JL Sebbah. Décision de réanimer en cas d'état de mort apparente : effet du médecin. Urgences 2007. Paris. 30 Mai au 1 Juin 2007.

N Javaud, X Belenfant, J Laederich, P Ronco, J Stirnemann, P Rondeau, O Fain. Granulomatoses rénales : 40 observations dans le Nord-Est parisien. 8^{ème} réunion de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Lille. Octobre 2006.

JL Sebbah, J Martin, **N Javaud**, N Roudiak, F Boursier, D Chalumeau, G Dhonneur, L Tual. Qualité de la sédation en SMUR évaluée par l'index bispectral. 48^{ème} Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation.

N Javaud, M Ziol, J Stirnemann, J Laederich, P Callard, P Ronco, P Rondeau, X Belenfant, O Fain. Granulomatoses rénales : 40 observations dans le Nord-Est parisien. 52^{ème} Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne.

N Javaud, E Letellier, J Stirnemann, JM Chamouard, H Nunes, S Abad, A Kettaneh, R Dhote, D Valeyre, M Thomas, O Fain. Vascularites cérébrales tuberculeuses : 4 observations. 50^{ème} Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne

III. PROJETS EN COURS

Etude multicentrique prospective randomisée COURAGE « corticothérapie dans l'urticaire aigue ». PHRC National 2015 ; 9 centres. Coordinateur principal : **Dr. N JAVAUD** – Responsable scientifique : Pr. F ADNET

BIBLIOGRAPHIE

1. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Apr;100(4):327–32.
2. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003 May 26;163(10):1229–35.
3. Fremeaux-Bacchi V, Guinépain MT, Cacoub P, Dragon-Durey MA, Mouthon L, Blouin J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med*. 2002 Aug 15;113(3):194–9.
4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602–16.
5. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000 Apr;75(4):349–54.
6. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):619–27.
7. Guichon C, Floccard B, Coppere B, Hautin E, Bages-Limoges F, Rouviere O, et al. One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med*. 2011 Jul;37(7):1227–8.
8. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):1027–36.
9. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):147–57.
10. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):474–81.
11. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2012 Jul 27; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841766>
12. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 Dec;66(12):1604–11.

13. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24.
14. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 26;164(8):910–3.
15. 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.* 2005 Jul 25;165(14):1637–42.
16. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1624–30.
17. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003 Nov 13;349(20):1893–906.
18. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Nov;101(5):495–9.
19. Blacher J, Halimi J-M, Hanon O, Mourad J-J, Pathak A, Schnebert B, et al. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014 Feb;28(1):1–9.
20. Marant C, Romon I, Fosse S, Weill A, Simon D, Eschwège E, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab.* 2008 Feb;34(1):38–45.
21. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. 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.* 1994 Jul;90(1):583–612.
22. Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo CA, Reshef A, Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Dec;103(6):502–7.
23. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension.* 2009 Sep;54(3):516–23.
24. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;5(4):703–8.

25. Bova M, Guilarte M, Sala-Cunill A, Borrelli P, Rizzelli GML, Zanichelli A. Treatment of ACEI-related angioedema with icatibant: a case series. *Intern Emerg Med*. 2015 Feb 10;
26. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):418–25.
27. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol*. 2012 Mar 1;109(5):774–5.
28. Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci*. 2001 Sep;46(5):1239–43.
29. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(4):314–320.e2.
30. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:99.
31. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):131 e1–7.
32. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, et al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2015 May;44(5):526–32.
33. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):513–22.
34. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):532–41.
35. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):15.
36. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Oct;178(1):112–7.
37. Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Jan;50(1):120–2.

38. Rasmussen ER, Bygum A. ACE-inhibitor induced angio-oedema treated with complement C1-inhibitor concentrate. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
39. 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 Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2013 Apr;34(4):209–13.
40. Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med.* 2013 Jan;31(1):124–9.
41. Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, Dubrel M, Adnet F, Fain O. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2013 Aug;20(4):291–2.
42. Javaud N, Floccard B, Gontier F, Lapostolle F, Boccon-Gibod I, Martin L, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2015 Feb 24;
43. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007 Oct 16;4(10):e297.
44. Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy.* 2010 Oct;65(10):1331–6.
45. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Med Baltim.* 2003 Jul;82(4):274–81.
46. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Intern Emerg Med.* 2014 Feb;9(1):85–92.
47. Javaud N, Fain O, Bernot B, Adnet F, Lapostolle F. [Bradykinin-mediated angioedema secondary to angiotensin converting enzyme: initiate treatment from the prehospital phase]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011 Nov;30(11):848–50.
48. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):621–2.
49. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet.* 1998 Jun 6;351(9117):1693–7.
50. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor--associated angioedema. *JAMA.* 1997 Jul 16;278(3):232–3.

51. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, et al. Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Case Series. *Ann Emerg Med.* 2010;56(3):278–82.
52. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(11):2273–7.
53. Campbell T, Peckler B, Hackstadt RD, Payor A. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Bowel. *Case Rep Med.* 2010;2010:690695.
54. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):267–74.
55. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213–7.
56. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jun;131(6):1491–3.
57. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):22.
58. Bouillet L, Launay D, Fain O, Boccon-Gibod I, Laurent J, Martin L, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2013 Oct;111(4):290–4.
59. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med.* 2001 Mar 12;161(5):714–8.
60. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy.* 2013 Nov 5;
61. Boysen HB, Bouillet L, Aygören-Pürsün E. Challenges of C1-inhibitor concentrate self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 Suppl 1:21–5.
62. Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4):904–8.
63. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2013 Sep;111(3):211–5.

64. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PloS One*. 2013;8(2):e53773.
65. Gelee B, Michel P, Haas R, Boishardy F. [Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate]. *Rev Med Interne*. 2008 Jun;29(6):516–9.
66. Adnet F, Lapostolle F. International EMS systems: France. *Resuscitation*. 2004 Oct;63(1):7–9.
67. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema--a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol*. 2014 May;94(3):260–4.
68. Wennberg DE, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennett G. A randomized trial of a telephone care-management strategy. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1245–55.
69. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1979 May 31;300(22):1242–5.
70. Forestier R, Desfour H, Tessier JM, Francon A, Foote AM, Genty C, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):660–5.
71. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 24;163(21):2639–46.

Résumé en français

Notre objectif était d'optimiser la prise en charge des AE bradykiniques en urgence pour aboutir à une diminution de la morbi-mortalité mais aussi de l'impact socio-économique accompagnant cette pathologie. Notre travail a permis de montrer que l'atteinte des voies aériennes supérieures au cours des crises aiguës d'AE bradykiniques était associée à une hospitalisation en réanimation. L'œdème laryngé et la macroglossie étaient plus fréquents chez les patients présentant un AE secondaire aux IEC que dans les formes héréditaires où les crises douloureuses abdominales sont plus fréquentes. L'auto-administration à domicile d'icatibant pourrait éviter l'hospitalisation des patients présentant une crises aiguë d'AEH. Nous avons montré que l'atteinte laryngée et le caractère progressif de l'œdème étaient des facteurs de risque d'hospitalisation lors des crises d'AE secondaire aux IEC. Enfin, notre travail pourrait permettre de proposer une nouvelle stratégie de prise en charge des patients atteints d'AEH avec le recours à un centre d'appels unique lors de leurs crises aiguës. L'ensemble des facteurs identifiés dans ce travail doit être pris en compte pour améliorer les pratiques des urgentistes lors de la prise en charge en urgence des patients atteints d'AE bradykinique.

Titre en anglais

Bradykinin-mediated angioedema in emergency medicine : an optimization of the strategies

Summary

We aimed to optimize the bradykinin-mediated angioedema management in the emergency setting to lead to a reduction in morbi-mortality and socio-economic costs accompanying this disease. Our work made it possible to show that upper airway attack were associated with intensive care unit admission. Swelling of the larynx or tongue is significantly more frequent in drug-induced AE than the hereditary form, whereas attacks of abdominal pain are more common in patients with hereditary angioedema. Home icatibant self-injection helps avoid hospital admission in hereditary angioedema. We showed also that attacks of laryngeal edema and the progression of the edema were risk factors associated with hospital admission from the emergency department in ACEI-AAE. Finally, our work could propose a new strategy in bradykinin-mediated angioedema patients with the use of a call center during their attacks. The set of factors identified in this work must be taken into account to improve emergency physicians' practices during emergency care of bradykinin-mediated angioedema patients.

Discipline : Santé publique – recherche clinique

Mots clés : Angioedème – bradykinine – médecine d'urgence – morbi-mortalité – coût

U.F.R LEONARD DE VINCI – UNIVERSITE PARIS 13

74 Rue Marcel Cachin – 93000 Bobigny