

## LE DOSSIER

# Urticaires et angioédèmes

# Angioédèmes, IEC et sartans

**RÉSUMÉ :** Les angioédèmes sont l'équivalent d'une urticaire profonde se traduisant cliniquement par un œdème hypodermique ou sous-muqueux. Ceux-ci peuvent être non allergiques, c'est-à-dire sans relation avec la libération d'histamine. Certains sont liés à des médicaments au premier rang desquels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Il faut savoir reconnaître ces angioédèmes de façon à interdire la prise de tous les médicaments de la même classe thérapeutique. Le plus souvent, les angioédèmes concernent la face et le cou, plus rarement les voies aériennes supérieures où ils peuvent être responsables de détresse respiratoire. D'autres muqueuses comme les muqueuses digestives et génitales peuvent être concernées, d'où le risque d'une symptomatologie trompeuse, non évocatrice du rôle des médicaments.

Des données récentes suggèrent que les angioédèmes sous IEC pourraient être plus fréquents en cas de traitement associé par une "gliptine" (inhibiteur de la DPP-IV).



→ M. ANDREJAK

Groupe Hospitalier du Sud.  
Service de Pharmacologie, AMIENS.

**D**es manifestations d'angioédèmes peuvent survenir en association avec la prise de différents médicaments, au premier rang desquels se détachent très clairement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Leur caractère inattendu et leur faible incidence fait qu'on ne retrouve dans la littérature les premières descriptions de telles manifestations que dans les années 1984 (alors que les premiers IEC étaient commercialisés dès 1981).

Le rôle des IEC dans la survenue de ces accidents potentiellement sévères a ensuite été largement documenté et a fait l'objet de nombreuses mises en garde. Le caractère clinique parfois trompeur ou au moins non évocateur du rôle du médicament fait que le diagnostic n'est cependant pas toujours porté alors qu'un tel effet indésirable nécessite l'arrêt impératif et définitif de ces médicaments (risque d'asphyxie aiguë en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures).

Ultérieurement, des angioédèmes ont été rapportés avec les antagonistes des

récepteurs de l'angiotensine (sartans) avec cependant une fréquence nettement moindre que pour les IEC. Les sartans sont parfois proposés en cas d'"intolérance aux IEC" [1].

### Qu'est-ce qu'un angioédème ?

Il s'agit d'un syndrome clinique dont la première description remonte à Von Quincke en 1882. L'angioédème est parfois considéré comme étant une urticaire profonde de survenue généralement brutale avec un œdème hypodermique et sous-muqueux contrairement à l'urticaire superficielle où l'œdème siège à l'intérieur même du derme (urticaire classique). L'angioédème se caractérise par l'apparition d'œdèmes bien délimités, blanchâtres, mous, déformants, sans caractère inflammatoire bien défini mais pouvant être douloureux.

Les localisations des angioédèmes sont très variées mais touchent plus volontiers la face (en particulier les lèvres et les paupières) et le cou. Elles peuvent également toucher d'autres régions où la peau est lâche et distensible comme les

## LE DOSSIER

# Urticaires et angioédèmes

membres et en particulier les mains, de même que les organes génitaux externes. Les muqueuses qui peuvent de plus être concernées sont la langue, la gorge, le larynx et les voies aériennes supérieures (localisation qui fait la gravité potentielle des poussées d'angioédème car potentiellement responsable d'asphyxie aiguë). D'autres muqueuses peuvent être concernées comme les muqueuses digestives et génitales [2, 3].

### Angioédèmes associés à la prise d'IEC, incidence, facteurs favorisants

Les IEC sont en cause dans environ un tiers des angioédèmes vus dans les services d'urgence des hôpitaux. Des angioédèmes peuvent être observés avec tous les IEC. L'âge, le sexe, l'existence d'un terrain atopique ne semblent pas constituer une prédisposition à la survenue d'angioédème sous IEC. Les sujets de race noire semblent constituer une population à risque avec une incidence multipliée par 4 à 5 par rapport aux autres populations.

L'incidence des angioédèmes sous IEC varie largement d'une série à l'autre (de 0,1 à 0,5 % jusqu'à 0,9 % des patients traités, incidence pouvant être de 1 à 2 % chez les Afro-Américains). Dans un travail récent mené auprès des vétérans (anciens combattants) américains et portant sur 195 000 traitements initiés, il est rapporté une incidence de 1,97 cas pour 1 000 patients/années, ce qui est 4 fois plus élevé qu'avec les autres médicaments antihypertenseurs. Dans cette série, 55 % des cas d'angioédème sont survenus dans les 3 premiers mois après la mise en route du traitement. Cette étude confirme la prédominance du risque chez les patients de race noire, mais ne retrouve pas de différence en fonction du sexe et semble montrer comme dans d'autres études que le diabète serait associé à un moindre risque [4].

La posologie de l'IEC responsable n'intervient en aucune mesure. Cette complication apparaît donc ne pas être dose-dépendante ni influencée par le degré d'inhibition du système rénine-angiotensine. Enfin, les antécédents d'angioédème héréditaire ou idiopathique, ou à un autre IEC sont des contre-indications à ces médicaments.

### Pourquoi les angioédèmes sous IEC ne sont-ils pas toujours reconnus ?

La chronologie n'est pas toujours évocatrice. En effet, les manifestations peuvent apparaître tardivement après l'introduction du traitement (plusieurs mois, voire plusieurs années) et surtout elles évoluent sous la forme de poussées pouvant avoir des localisations successives différentes qui peuvent se répéter parfois à de nombreuses reprises de façon parfaitement aléatoires avant que le rôle des IEC ne soit évoqué et que ceux-ci soient interrompus [5].

Leur présentation clinique inhabituelle (tels que les organes génitaux externes avec des cas exceptionnels d'œdème pénien ou vaginal, parotidien...) peut expliquer que les IEC ne soient pas toujours évoqués comme responsables possibles. Il en va plus particulièrement des formes digestives d'angioédème qui se traduisent par des douleurs abdominales, des diarrhées ou des épisodes d'iléus et qui peuvent être tout à fait isolés, comme ils peuvent être associés ou alternés avec des manifestations cliniques plus évocatrices (atteintes de la face, de la langue, des lèvres).

### Une localisation particulière des angioédèmes sous IEC : la muqueuse digestive

Les cas rapportés dans la littérature (d'angioédème intestinal) concernent

le plus souvent des femmes, 12 fois contre 2 fois seulement des hommes. Les patients sont d'âge moyen 29 à 72 ans (13/21 entre 40 et 60 ans).

Le délai entre l'instauration du traitement est parfois très court (de 12 heures à quelques jours) le plus souvent après un temps prolongé (6 mois à 6 ans). Dans de nombreux cas, le diagnostic n'a été évoqué (et l'IEC arrêté) qu'après plusieurs poussées symptomatiques. Dans la moitié des cas rapportés, les manifestations d'angioédème intestinal étaient associées à des manifestations plus classiques touchant les muqueuses de la face, de la cavité buccale et/ou des voies aériennes supérieures avec urticaire. Dans quelques cas, un geste chirurgical a été réalisé avant que le diagnostic ne soit posé.

Les caractéristiques cliniques de ces atteintes sont la survenue souvent de façon brutale de douleurs abdominales parfois sévères avec souvent une diarrhée liquide (éventuellement responsable de déshydratation) sans fièvre. L'examen peut être normal ou faire état d'une tension de la paroi abdominale, l'abdomen étant parfois distendu. Le diagnostic est affirmé :

- **Soit sur la base d'examens radiologiques :** abdomen sans préparation pouvant montrer une distension des anses intestinales avec des niveaux hydro-aériques, mais surtout scanner abdominal mettant en évidence un épaississement régulier des anses intestinales qui sont dilatées, et parfois une ascite modérée.

- **Soit sur l'endoscopie** [6] (si elle était réalisée) : un aspect non toujours retrouvé d'œdème muqueux.

- **Soit enfin et surtout sur l'histologie** parfois pratiquée lors des investigations endoscopiques parfois, malheureusement à l'occasion d'un geste chirurgical qui n'aurait pas dû être réalisé :

la muqueuse est alors trouvée congestive et œdémateuse, en particulier au niveau de l'épithélium iléal, plus rarement duodénal, jéjunal ou colique.

L'évolution est, dans tous les cas, très rapidement favorable à l'arrêt de l'IEC (avec dans quelques observations des contrôles scanographiques et histologiques qui le confirment), les manifestations cliniques disparaissant totalement à l'arrêt du traitement et ne réapparaissant pas ultérieurement, même, dans certaines observations, avec un recul prolongé. Dans un cas publié, il est fait état d'une réintroduction positive.

### Mécanisme des angioedèmes sous IEC

L'accumulation de deux peptides, sous l'effet d'un traitement par IEC, la bradykinine et la substance P, a été proposée pour expliquer la survenue d'angioedèmes sous IEC.

Pour mieux comprendre le premier mécanisme qui a été proposé, à savoir le rôle d'un excès de bradykinine, il convient de rappeler que les IEC non seulement inhibent la transformation de l'angiotensine I et de l'angiotensine II, laquelle est à l'origine de l'action pharmacologique recherchée du produit, mais qu'ils agissent également sur la dégradation de la bradykinine (l'enzyme de conversion avait d'abord été identifiée comme étant une kininase II) (**fig. 1**).

Il existe de nombreux arguments pour proposer le rôle de la bradykinine dans le déclenchement des angioedèmes. En effet, celle-ci est essentiellement dégradée par l'enzyme de conversion et accessoirement par d'autres voies dont celle de l'aminopeptidase P ainsi que, de façon encore plus accessoire, celle de la carboxypeptidase N. Les IEC réduisent donc

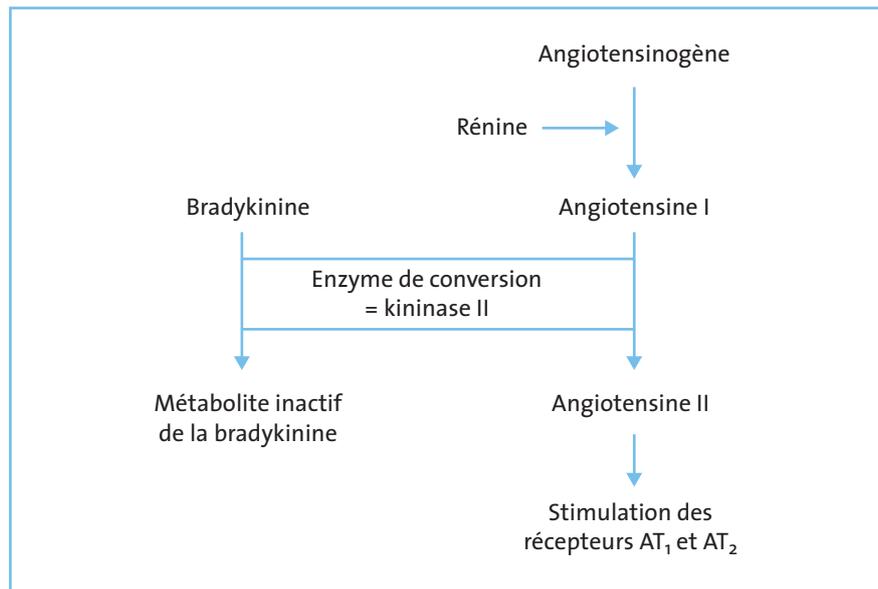


FIG. 1 : Rôle de l'enzyme de conversion dans la dégradation de la bradykinine parallèlement à la conversion angiotensine I → II.

la dégradation de la bradykinine, ce qui peut être à l'origine de son accumulation qui pourrait être favorisée par un défaut (constitutionnel ?) d'activité de l'aminopeptidase P.

Il a rapporté l'existence de taux élevés de bradykinine plasmatique lors des accès d'angioedème, voire en période de rémission lorsque le traitement est poursuivi. Chez certains patients ayant présenté un angioedème sous IEC, il a par ailleurs pu être rapporté une réduction de l'activité plasmatique de l'aminopeptidase P.

Un autre peptide est apparu dans un second temps pour jouer un rôle majeur dans le mécanisme des angioedèmes associés aux IEC. Il s'agit de la substance P. Ce peptide est dégradé en une enzyme, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) dont l'une des cibles est représentée par les incrétines, lesquelles sont impliquées dans la libération d'insuline en réponse à l'élévation post-prandiale de la glycémie. Il est également dégradé par l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les arguments en faveur d'un tel mécanisme sont que :

- La substance P est un peptide puissamment pro-inflammatoire impliqué dans la transmission de la douleur (d'où son nom P = *pain*) mais aussi la formation d'œdème par augmentation de la perméabilité capillaire.
- **L'activité DPP-IV** est réduite chez les patients présentant un angioedème sous IEC [7].
- **Chez les diabétiques**, l'activité DPP-IV est majorée par rapport aux non-diabétiques, ce qui peut expliquer la moindre incidence d'angioedème sous IEC.
- Expérimentalement, **la substance P** potentialise la survenue d'œdème de la trachée provoqué pour des IEC sur un modèle animal [8].
- Très récemment, il a été rapporté par Brown *et al.* qui ont comparé la survenue d'angioedème dans les essais contrôlés prospectifs, l'implication de

## LE DOSSIER

# Urticaires et angioédèmes

la vildagliptine en fonction de la prise associée ou non d'un IEC [9].

Dans cette méta-analyse, il n'a pas été retrouvé d'association entre la prise de la vildagliptine et la survenue d'un angioédème (*versus* comparateur). Par contre, dans le sous-groupe des patients prenant un IEC, il est montré que la prise de vildagliptine est à l'origine d'un excès d'angioédème (14 cas confirmés d'angioédèmes sous IEC + vildagliptine/2 754 patients contre 1 seul sous IEC + comparateur de la vildagliptine sur 1 819 patients). L'*odds ratio* est à 4,57 (IC 95 % : 1,57-13,3). Il est de ce fait proposé de prendre en compte cet excès (faible en valeur absolue mais évident en valeur relative) dans les choix thérapeutiques chez les diabétiques ayant une indication pour un IEC (dont la néphropathie diabétique) avec pour ce dernier médicament la discussion d'une préférence pour les sartans.

Alors que la substance P ne peut être dégradée que par deux peptidases, l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la DPP-IV, l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de ces deux systèmes enzymatiques entraîne un excès de substance P qui, chez un groupe limité de patients (en fonction d'autres facteurs restant inconnus), sera à risque majoré d'angioédème.

### Angioédèmes associés à la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Des angioédèmes ont été rapportés avec cette classe thérapeutique bien qu'elle n'ait pas d'effet connu sur la dégradation de la bradykinine ou de la substance P. Des cas ont été rapportés avec l'ensemble des sartans mais avec une incidence plus faible qu'avec les IEC (0,1 à 0,4 %).

Les premiers cas ont été rapportés chez des patients "intolérants" aux IEC, mais en fait, il semble exister peu de réactions croisées comme rapportées dans l'étude CHARM alternative (pas de différence d'incidence des angioédèmes sous candésartan *versus* placebo). La survenue d'angioédèmes est possible, mais apparaît en fait rare chez des patients ayant présenté cette complication sous IEC [10]. Une méta-analyse récente de cohortes de patients "switchés" d'un IEC vers un sartan en raison d'un angioédème fait état de 9,4 % d'angioédèmes possibles chez ces patients sous sartans (dont 3,5 % d'angioédèmes réellement confirmés) [11]. Comme avec les IEC, la survenue des angioédèmes peut être tardive par rapport à l'instauration du traitement. Les angioédèmes héréditaires prédisposent, semble-t-il, fortement au risque sous sartans [12].

Plusieurs mécanismes ont été évoqués. Le plus vraisemblable semblerait passer par une augmentation des taux circulants de bradykinine par stimulation du récepteur AT<sub>2</sub> de l'angiotensine en réponse à des taux d'angiotensine majorés du fait de l'antagoniste sélectif AT<sub>1</sub> [13].

Il est encore trop tôt pour savoir si les inhibiteurs de rénine (aliskiren) sont des inhibiteurs du système rénine-angiotensine dénués du risque d'angioédème [14].

### Bibliographie

1. ROSKIEWICZ F, ANDRIAMANANA I, GRAS-CHAMPEL V *et al.* Angio-œdèmes iatrogènes: rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). *Nephrol Ther*, 2007; 3: 89-95.
2. DUCROIX JP, OUTURQUIN S, BENABES-JEZRAOUI B *et al.* Angio-œdèmes et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine: à propos de 19 cas. *Rev Med Int*, 2004; 25: 501-6.
3. BEAUDOUIN E, MORISSET M, KANNY G *et al.* Angio-œdèmes iatrogènes: particularités cliniques. *Rev Med Int*, 2006; 27: S73-S75.
4. MILLER DR, OLIVERIA SA, BERLOWITZ DR *et al.* Angioedema incidence in US Veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*, 2008; 51: 1624-30.
5. NEWBY BD, THONGTHAI K. Migrating angioedema possibly related to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Can J Hosp Pharm*, 2002; 55: 136-8.
6. SPAHN TW, GROSSE-THIE W, MUELLER MK. Endoscopic visualization of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced small bowel angioedema as a cause of relapsing abdominal pain using double-balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci*, 2008; 53: 1257-60.
7. BYRD JB, TOUZIN K, SILE S *et al.* Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension*, 2008; 51: 141-7.
8. EMANUELI C, GREYDY EP, PIGINI M *et al.* Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension*, 1998; 31: 1299-304.
9. 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: 516-23.
10. CICALDI 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: 910-13.
11. HAYMORE BR, YOON J, MIKITA CP *et al.* Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 101: 495-9.
12. BORK K, DEWALD G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. *Am J Med*, 2004; 116: 644-5.
13. CAMPBELL DJ, KRUM H, ESLER MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation*, 2005; 111: 315-20.
14. ANZALDUA DA, SCHMITZ PG. Aliskiren as an alternative in a patient with life-threatening ACE inhibitor-induced angioedema. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51: 532-3.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.