



HAL
open science

Angioedèmes iatrogènes lors de l'inhibition du système rénine angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans : à propos de 82 cas

Maxime Hosotte

► To cite this version:

Maxime Hosotte. Angioedèmes iatrogènes lors de l'inhibition du système rénine angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans : à propos de 82 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01734156

HAL Id: hal-01734156

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734156v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Générale

par

Maxime HOSOTTE

le 26 octobre 2010

**Angioedèmes iatrogènes
lors de l'inhibition du système rénine
angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme
de conversion et les sartans
A propos de 82 cas**

Examineurs de la thèse :

Madame Gisèle Kanny
Monsieur Etienne Aliot
Monsieur Athanase Benetos
Monsieur Francis Raphaël
Monsieur Etienne Beaudouin

Professeur
Professeur
Professeur
Professeur Associé
Docteur

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean
BEUREY

Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-
Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER -
Hubert GERARD

Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude
HURIET

Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire
LAXENAIRE

Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-
Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS -
Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel

PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD -
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette
VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT



44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT



45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD



46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST



PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET



DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de thèse

Madame le Professeur Gisèle KANNY

Professeur de Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse et de juger ce travail au long duquel vous nous avez souvent soutenu, éclairé et instruit.

Notre passage dans votre service nous a permis de confirmer notre goût pour l'allergologie et de parfaire nos connaissances à vos côtés.

Que cette thèse soit le témoignage de notre gratitude et la promesse d'autres travaux passionnants.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Etienne ALIOT

Professeur de Cardiologie

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger notre travail.

Votre expérience dans le maniement et la surveillance des traitements anti-hypertenseurs rend la valeur de votre avis plus importante encore à nos yeux.

Qu'en ce travail vous puissiez trouver l'expression de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Médecine Interne

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

L'hypertension et l'insuffisance cardiaque sont un de vos domaines d'excellence et votre jugement revêt une importance particulière à nos yeux.

Que le fruit de nos recherches soit pour vous une marque de notre estime et de notre respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Francis RAPHAEL
Professeur Associé de Médecine Générale

Vous nous accordez l'honneur de votre jugement et de votre bienveillance sur notre travail.

Nous avons suivi vos enseignements sur la médecine et sur la vie avec beaucoup d'attention tout au long de notre troisième cycle.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Etienne BEAUDOUIN

Praticien Hospitalier

Vous nous avez donné de votre temps, de votre science et de votre passion et vous nous accordez aujourd'hui l'honneur de juger notre travail.

Notre passage dans votre service et la pratique de l'allergologie à vos côtés nous ont permis de donner à ce travail des dimensions scientifiques et humaines supplémentaires.

Pour votre attention et votre amitié, nous tenions à faire de ce travail un hommage et un témoignage de notre respect et de notre admiration.

Remerciements...

A Mme le **Professeur Denise-Anne Moneret-Vautrin** pour votre excellence dans le domaine de la Médecine Interne et de l'Allergologie, pour vos enseignements quotidiens et votre sympathie à mon égard.

A Mme le **Professeur Marie-Christine Béné** pour m'avoir initié à l'Immunologie et accompagné dans de nombreuses étapes de mon cursus universitaire et médical.

Au **Docteur Martine Morisset** parce que vous êtes un modèle d'humanité et de médecine et que travailler à vos côtés est un plaisir et un immense privilège.

Au **Docteur Jean-Marie Renaudin** pour votre gentillesse et votre aide dans le défrichage de la jungle de l'allergologie moléculaire où je me suis tant de fois perdu.

Au **Docteur Jean-Marc Cuny** pour vos visites, vos «gazouilli» et votre patronage bienveillant sur mes premières consultations.

Aux médecins, aux infirmières et au personnel du **Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital de Verdun**. Parce que commencer un internat de cette façon donne forcément envie de continuer. Merci surtout aux Docteurs Schmutz, Duret et Finance pour ces bucoliques balades en bord de Meuse en Renault-Kangoo.

Aux médecins, aux infirmières et au personnel du **Service de Médecine Interne de l'hôpital de Neufchâteau** pour leur accueil dans cette vaste plaine à la gastronomie si surprenante.

Aux médecins, aux infirmières et au personnel du **Service de Pédiatrie - Néonatalogie de l'hôpital de Remiremont** pour avoir supporté notre humeur parfois débordante et pour nous avoir ouvert le monde des tout-petits. Un grand merci aux docteurs Bengrina, Sibeoni, Villers et Danet ainsi qu'au docteur Grembombo.

Aux infirmières et personnel du service de **Médecine Interne, Immunologie Clinique, Allergologie de l'hôpital Central de Nancy** pour être en partie responsables de ma vocation d'allergologue. Merci particulièrement aux docteurs Croizier et Luyasu, au docteur «mac-mac» Tatar, à Patricia Sergeant, à Monique Guillaso, à Mesdames Claudel, Chenuel et Cataneo, à Patrick, à Edouard, Audrey et Bouclette, à Magali, Stéphanie et Simone.

Aux infirmières et secrétaires du **Service d'Allergologie de la maison de santé Saint Jean à Epinal**, Monique, Catherine, Barbara, Valérie, Stéphanie, Isabelle et Bénédicte pour votre gentillesse et votre accueil. Je vous souhaite à toutes de continuer à travailler avec la bonne humeur et la gentillesse dont vous m'avez entouré pendant ces six mois.

Au **Docteur Pierrick Dietsch**, parce qu'on peut faire de la médecine et du rock'n'roll.

A **Monsieur Olivier Collignon et Mme Sandrine Jacquenet** du laboratoire GENCLIS pour leur aide précieuse dans le traitement des données de ce travail et sans qui pour moi les statistiques seraient restées une science bien obscure.

A **Monsieur Christian Fisman**, mon premier maître.

A Annabelle, parce que tu es ma lumière quotidienne et que tout en toi m'inspire. Rien ne me paraît difficile, rien n'est insurmontable, tant que je suis à tes côtés. Je t'aime.

A mes parents, Etienne et Odile, papa et maman, pour m'avoir toujours soutenu dans mes études et dans mes choix. Cette thèse n'est bien entendu pas suffisante pour vous remercier de tout votre amour et vous témoigner de tout le mien, mais je l'ai écrite en espérant que vous soyez fiers.

A ma petite soeur, la Ju. Tes études cosmopolites ne t'ont pas empêché de les finir avant moi. Je suis heureux que tu sois rentrée, frangine.

A mes beaux parents, Denis et Mary pour m'avoir accepté si facilement dans la famille et m'avoir soutenu quand je me suis «plongé» dans l'écriture de ce travail.

A mes grands parents adoptifs, Michel et Micheline, papy et mamie, pour leur accueil plein d'amour, pour les week-end à Saint -Michel, les champignons, les escargots et votre joie de vivre rayonnante.

Au Docteur Hélène Grisé, parce que Témoin de thèse ça n'existe pas. Sinon pour sûr s'eut été toi.

Au Docteur Commissaire Sophie Jarlot, maître ès Dindonneau et championne de Bourgogne de Barel-Racing. J'ai travaillé à tes côtés avec un immense plaisir et l'idée de recommencer me comble de joie. Je vous souhaite à toi, à Jean-Baptiste et à Timothée autant de bonheur qu'il y a de profilines dans la nature.

A Philippe G. parce que je te dois mes plus grands fou-rires, mes plus beaux souvenirs d'hôpital et le *lazy-suzan*. Je vous souhaite, à toi et à Magalie, de belles carrières et une vie heureuse.

A Claire et Chombapt, Gâth et Gaëlle, Moumou et Rico, Florence et Sébastien, Nicolas, Julie-Thisse, Pierre, Marie, Marie-Julie, Julien-lapin et Charlotte-lapin, Jean-Phi, Marie et Tony, le Serbe, Alexandre et Cécile, Pinpin et Elan, Fifoune, Jeanjean, Pti'Jul, Pipilhe, Camille et Aurel, Sybille et Doud, Dav et Julie, Camille et Guilhem, Charly, Géraldine et Charles et tout les autres, parce que je vous aime tous mais qu'on ne s'est pas assez vus ces derniers mois.

A Adrien, Clothilde et Caro pour ce semestre de terrasse chez le directeur et de «poc-poc» à Remiremont.

A Fléville-devant-Nancy et ses plus illustres habitants, Jean-Yves, Flo, Jok, Cheul, Vincz et Yann.

Au GEC et sa bibliothèque parce que j'y ai usé beaucoup de chaises et parce que je lui dois quelques unes de mes plus belles rencontres et l'intégralité de mes modules, validés ou non.

Au Tutorat de la Faculté de Médecine de Nancy, à Djé, JB, JeanRo, Caroline, Dorothée et les autres pour tous ces bons moments et ces projets fabuleux.

Au TER-Lorraine, ses prises de courant et ses petites tablettes de travail.

A Cannelle

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Glossaire

ADO : Anti Diabétique Oraux

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AO : Angioedème

AOH : Angioedème Hériditaire

APP : Aminopeptidase P

ARA II: Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

AT I / AT II : Angiotensine I et II

BK : Bradykinine

Cox : Cyclo Oxygénase

CPN : Carboxypeptidase N

CREAK : Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines

CRP : *C Reactive Protein* (Protéine C Réactive)

DPP IV : Dipeptidylpeptidase IV

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

EPN : Endopeptidase Neutre

IDR : Inhibiteur Direct de la Rénine

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

Ig : Immuno Globuline

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LPS : Lipopolysaccharide

MGUS : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*

NO : *Nitric Oxyde* (monoxyde d'azote)

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

ORL : Oto Rhino Laryngologie

rAT1 / rAT2 : Récepteurs de l'Angiotensine II de type 1 et 2

SRA : Système Rénine-Angiotensine

Table des matières

I.Introduction	23
II.Etat de la question	26
A.Les angioedèmes bradykiniques	26
<i>Les angioedèmes associés à un déficit en C1-inhibiteur</i>	26
<i>Les angioedèmes sans anomalie du C1-inhibiteur</i>	27
B.Diagnostic différentiel	28
<i>Les angioedèmes «histaminiques»</i>	28
<i>Les angioedèmes liés à un trouble du métabolisme des leucotriènes</i>	29
<i>Les autres causes d'angioedème</i>	29
C.Inhibition du système rénine-angiotensine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.	32
<i>Le système rénine-angiotensine (SRA)</i>	32
<i>Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)</i>	35
<i>Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans</i>	37
<i>Les autres cibles et les associations de médicaments</i>	38
D.Le métabolisme de la bradykinine	40
<i>Formation de la bradykinine</i>	40
<i>Action de la bradykinine</i>	42
<i>Dégradation de la bradykinine</i>	44
E.Les angioedèmes lors de l'inhibition du SRA sous IEC ou sous Sartans	48
<i>Présentation clinique</i>	48
<i>Facteurs de risque</i>	50
<i>Epidémiologie</i>	52
<i>Mécanisme des angioedèmes lors de l'inhibition du SRA</i>	53

III.Etude	56
A.Objectifs	56
B.Patients et méthodes	56
<i>Patients</i>	56
<i>Mesures biologiques</i>	58
<i>Statistiques</i>	59
C.Résultats	60
<i>Population</i>	60
<i>Les médicaments incriminés</i>	63
<i>Délai de survenue</i>	66
<i>Délai diagnostique</i>	67
<i>Description clinique</i>	67
<i>Traitement des crises</i>	72
<i>Biologie</i>	73
D.Discussion	76
<i>Caractéristiques de la population</i>	76
<i>Présentation clinique</i>	78
<i>Traitement des crises et cortico-résistance</i>	81
<i>Biologie de la Bradykinine</i>	81
IV.Conclusion	84
V.Bibliographie	86
VI.Annexes	94

I.Introduction

Angio = du grec *aggeion*, vaisseau.

Oedème = du grec *oîdema*, gonflement pathologique du tissu sous-cutané.

L'angioedème est un symptôme correspondant à un gonflement rapide de la peau ou des muqueuses en rapport avec une extravasation de plasma par les vaisseaux sanguins hypodermiques ou muqueux [1]. Il s'apparente en cela à l'urticaire mais survient dans des territoires plus profonds et ne s'accompagne pas ou rarement d'érythème ni de prurit. Comme l'urticaire il est réversible et disparaît sans séquelle ni cicatrice.

Anciennement dénommé oedème de Quincke ou encore oedème angio-neurotique, il peut survenir dans une multitude de circonstances et pas seulement en cas d'allergie. Frigas et Nzeako décrivent d'ailleurs les étiologies de l'angioedème comme «*une constellation de syndromes qui constitue un grand défi pour le clinicien*» [2].

C'est en 1882 que Heinrich Irenaüs Quincke décrit un syndrome associant de manière cyclique un oedème aigu, bien circonscrit et des douleurs abdominales [3]. Loin d'être le premier à observer ce phénomène, il est néanmoins celui qui décrit précisément cette maladie et surtout la sépara clairement de l'urticaire. De nos jours, le terme d'oedème de Quincke est passé dans le langage populaire et sert de terme générique pour décrire tout œdème de la sphère ORL ou du visage, quel qu'en soit le mécanisme [4].

Un peu plus tard, en 1888, Osler rapporte le cas d'une famille touchée sur cinq générations par des crises récurrentes d'oedème angio-neurotique, amenant ainsi la notion d'hérédité. Il donnera la première définition de l'oedème angio-neurotique héréditaire.

En 1917, Crowder et Crowder apportent la preuve que la transmission de cette maladie se fait sur le mode autosomique dominant.

Ce n'est que 50 ans plus tard, en 1963 que le mécanisme physiopathologique des crises d'angioedème héréditaire est découvert. Donaldson et Evans montrent que les patients atteints de la maladie présentent tous un déficit en C1 inhibiteur, quantitatif ou qualitatif.

La première description d'un oedème angio-neurotique acquis est faite en 1972 par Caldwell *et al.* chez un patient présentant un syndrome lymphoprolifératif dont le traitement étiologique permettra la guérison de l'angioedème. L'identification d'un anticorps anti-C1-inhibiteur sera plus tardive en 1986 [5;6].

L'oedème angio-neurotique héréditaire servira ensuite pendant plusieurs décennies - et sert toujours - de modèle descriptif pour les crises d'oedème sous cutané profond ou muqueux, survenant sans urticaire, le plus souvent au niveau du visage, sans que la cause en soit clairement identifiée.

En 1998, Nussberger *et al.* mettent en évidence le rôle central de la bradykinine dans la physiopathologie de l'angioedème héréditaire ou acquis et évoquent aussi son rôle dans l'angioedème lié aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion en mesurant sa concentration pendant et en dehors des crises [7].

Dans les années 2000 on identifie un troisième type d'angioedème (type III) sensible aux oestrogènes et avec une activité du C1-inhibiteur normale. En 2006 est découverte une anomalie sur le gène du facteur XII qui provoque un gain de fonction et stimule la formation de la bradykinine. Cette mutation est présente dans 15% des angioedèmes de type III [3].

Actuellement, l'angioedème est le centre de nombreux travaux de recherche pour comprendre les mécanismes en causes et développer des thérapeutiques adaptées.

En 2007 Murat Bas et son équipe de l'université de Düsseldorf proposent une classification qui sépare les angioedèmes en allergiques (IgE dépendants) et non allergiques. Parmi les angioedèmes non allergiques ils identifient ensuite cinq grandes causes définissant autant de classes [4] :

- les angioedèmes héréditaires
- les angioedème acquis
- les angioedèmes en rapport avec le blocage du système rénine-angiotensine
- les angioedèmes pseudo-allergiques
- les angioedèmes idiopathiques

Plus récemment les travaux de synthèse sur la question, et notamment ceux de l'équipe Grenobloise du Dr Bouillet, décrivent trois grandes classes d'angioedèmes selon le médiateur biologique mis en cause [3] :

- les angioedèmes histaminiques
- les angioedèmes liés à un trouble du métabolisme des leucotriènes
- les angioedèmes bradykiniques

Notre travail porte sur les angioedèmes survenant au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou sous sartans. Le médiateur incriminé est la bradykinine, en rapport avec le blocage pharmacologique du système rénine-angiotensine.

Dans une première partie nous décrivons le métabolisme de la bradykinine, le système rénine-angiotensine et son inhibition dans le traitement de l'hypertension artérielle et les caractéristiques cliniques de l'angioedème bradykinique.

Dans une seconde partie, nous analysons les caractéristiques cliniques et biologiques dans une série de 82 observations d'angioedèmes survenus au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou par sartans.

Les objectifs de notre étude sont :

- étudier les caractéristiques de la population de patients ayant présenté un angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou sous sartans.
- comparer les patients ayant présenté un angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion et ceux ayant présenté un angioedème sous sartans.
- rechercher les facteurs de risque d'angioedème ou des associations cliniques dans notre population.

II. Etat de la question

A. Les angioedèmes bradykiniques

Auparavant, les angioedèmes bradykiniques étaient classés en deux catégories selon qu'ils se transmettent de manière héréditaire ou qu'ils soient acquis, toutes deux étant associées à un déficit en C1-inhibiteur.

La découverte récente de formes héréditaires avec des taux de C1-inhibiteur normaux (type III) a conduit à formuler une nouvelle classification. Une des plus récentes et des plus complètes est celle proposée par Laurence Bouillet et l'équipe du CREAK (Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines) [3], que nous allons maintenant détailler et dont nous nous servirons tout au long de notre étude.

Les angioedèmes bradykiniques peuvent être classés en deux grandes catégories selon qu'ils sont associés ou non à un déficit en C1-inhibiteur quelque soit leur mode de transmission.

1. Les angioedèmes associés à un déficit en C1-inhibiteur

a) Les angioedèmes héréditaires (AOH)

Le déficit en C1-inhibiteur peut être pondéral (type I) dans 85% des cas ou fonctionnel (type II) dans 15% des cas [3].

La transmission se fait sur le mode autosomique dominant [8]. Les mutations sont très hétérogènes et d'après certains auteurs, plus de 30% des mutations responsables des AOH de type I sont des mutations *de novo* [9]. Le gène codant pour la protéine du C1-inhibiteur est appelé C1NH ou SERPING1 et se trouve dans la région q12-q13.1 du chromosome 11 [10].

Dans le type II, la mutation responsable conduit à la synthèse d'une protéine altérée donc inefficace mais quantifiable en laboratoire.

b)Les angioedèmes acquis

Le déficit en C1-inhibiteur est lié à la présence d'un anticorps anti-C1-inhibiteur dans plus de 50% des cas [3]. La forme acquise survient presque toujours dans un contexte de dysimmunité ou d'hémopathie. Un tiers (35%) des angioedèmes acquis décrits est lié à une gammopathie monoclonale non identifiée (MGUS) [11]. Le traitement de l'hémopathie permet la guérison des crises d'angioedèmes [6].

2.Les angioedèmes sans anomalie du C1-inhibiteur

a)Les angioedèmes de type III

Ils touchent essentiellement les femmes et sont liés à la prise d'oestrogènes à visée contraceptive ou lors d'une hormonothérapie de substitution [12]. On parle d'angioedème de type III lorsque les crises apparaissent ou s'aggravent à la mise en place d'un traitement hormonal oestrogénique en dehors de tout antécédent familial. Cependant, d'après Bork *et al.* 96% des femmes ayant présenté une apparition ou une aggravation des crises d'angioedème sous hormonothérapie avaient une forme héréditaire méconnue de la maladie [12].

Une mutation gain de fonction du gène codant pour le facteur XII est retrouvé dans 15% des cas [3].

b)Les angioedèmes iatrogènes en rapport avec le blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Cette forme particulière d'angioedème est décrite avec les médicaments de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais également avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ou sartans. Ces deux classes de médicaments interfèrent avec le métabolisme de la bradykinine, une protéine capitale dans la régulation de la pression artérielle dont nous verrons le fonctionnement plus loin.

La survenue de l'angioedème est ici liée à l'action pharmacologique du médicament sur le métabolisme du SRA et non à un mécanisme immuno-allergique [4].

B.Diagnostic différentiel

Dans une étude menée en Italie entre 1993 et 2003, Zingale *et al.* [13] ont recensé 776 patients consultant pour angioedème. D'après leur étude, les différentes causes recensées se répartissent comme suit [3]:

- 49% (n=378) d'origine histaminique avec seulement 16% (n=124) d'origine allergique et 33% (n=254) d'origine indéterminée
- 41% d'origine bradykinique avec 25% associés à une anomalie du C1-inhibiteur, 11% liés à la prise d'IEC et 5% idiopathiques
- 7% survenant dans un contexte infectieux ou auto-immun
- 3% d'autres causes

1.Les angioedèmes «histaminiques»

Ce sont les causes les plus fréquentes d'angioedème et le diagnostic différentiel principal des angioedèmes bradykiniques.

La principale cause des angioedèmes histaminiques est l'allergie, c'est souvent l'anamnèse et les antécédents qui permettent d'en suspecter le diagnostic.

Le mécanisme correspond à la libération de l'histamine et d'autres médiateurs lors de la dégranulation des mastocytes après le pontage de deux IgE suite à la fixation d'un allergène [10].

Il existe d'autres mécanismes qui aboutissent à la dégranulation des mastocytes. Par exemple l'administration de produits hyper-osmolaires comme certains produits de contrastes iodés, peut aboutir à une réaction généralisée par histamino-libération non spécifique [14].

Sur le plan de la présentation clinique, il n'existe pas de différence fondamentale entre les angioedèmes histaminiques et bradykiniques [1].

Les angioedèmes histaminiques touchent le plus souvent la muqueuse ORL et peuvent entraîner des asphyxies parfois fatales.

Des douleurs abdominales en rapport avec un angioedème profond de la muqueuse du tube digestif dans des cas d'allergie alimentaire sont également décrits.

L'angioedème d'origine allergique s'accompagne d'une urticaire aiguë et de signes associés comme le prurit voire des manifestations respiratoires distales chez certains patients.

Les angioedèmes liés à l'histamine répondent rapidement aux traitements à base d'anti-histaminiques et de corticoïdes [10;15].

2. Les angioedèmes liés à un trouble du métabolisme des leucotriènes

Ce type particulier d'angioedème met en jeu un mécanisme différent et décrit par plusieurs auteurs comme pseudo-allergique [3;4].

L'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1) par les médicaments de la famille de l'aspirine et des AINS entraîne une sur-activation de la cyclo-oxygénase 2 (Cox2) et aboutit à une production accrue de leucotriènes qui provoque un angioedème. Chez certains patients comme dans le syndrome de Fernand-Widal, un bronchospasme peut survenir [16].

La présentation clinique est proche mais l'anamnèse permet de mettre en évidence une consommation médicamenteuse dans les heures ou les jours ayant précédé l'apparition des symptômes.

3. Les autres causes d'angioedème

Certaines pathologies ou certaines conditions peuvent entraîner un oedème ou une tuméfaction dont la localisation peut faire évoquer un angioedème bradykinique.

Les angioedèmes d'origine infectieuse ou une collection sous cutanée s'accompagnent d'une inflammation et de signes périphériques comme la fièvre ou des adénopathies satellites.

Certaines bactéries sont capables d'activer le complément via les lipopolysaccharides (LPS) de leurs parois et de provoquer un angioedème localisé sans signe périphérique. Ce type de manifestation peut survenir en cas d'infection dentaire, même chronique, et certaines bactéries sont plus enclines que d'autres à les provoquer [17].

Les adénopathies et les pathologies des glandes salivaires peuvent également provoquer des tuméfactions de la face dont l'examen clinique permet facilement de faire le diagnostic.

Le syndrome cave supérieur provoque une tuméfaction du pôle supérieur du corps. Il concerne rarement la tête de manière isolée et s'associe à une coloration violacée en «pèlerine» caractéristique [18].

a)Les angioedèmes physiques

Leur diagnostic est évoqué devant l'histoire clinique et des facteurs déclenchants souvent bien identifiés par le patient.

Il existe des angioedèmes au froid ou bien encore des angioedèmes cholinergiques.

L'angioedème retardé à la pression est souvent associé à une urticaire. Son diagnostic peut être difficile car la pression et les micro traumatismes sont également des facteurs déclenchants de l'angioedème héréditaire. De plus, cette forme d'oedème répond au traitement par acide tranexamique, comme l'angioedème héréditaire [3].

b)Les angioedèmes dans les syndromes métaboliques

Le *syndrome de Gleich* associe un angioedème et une hyper-éosinophilie circulante et cutanée. Cette forme d'angioedème est cortico-sensible et son pronostic est favorable en raison de l'absence d'atteinte d'organe [3;19].

Le *syndrome de Melkersson-Rosenthal* associe des angioedèmes de la face à une paralysie faciale et une langue fissurée. Les trois signes sont rarement présents d'emblée et des oedèmes isolés des lèvres sont un mode d'entrée fréquent. Il s'agit d'un syndrome d'étiologie indéterminée probablement granulomateuse avec dysfonctionnement du drainage lymphatique entraînant des oedèmes fixes ou récurrents [20;21].

Le *Blepharochalasis* est une affection rare des paupières provoquant un oedème localisé et récurrent. Les crises sont tout à fait similaires à celles d'un angioedème avec gonflement non prurigineux, non érythémateux mais qui laissent une peau fragilisée et anormalement souple. Le mécanisme n'en est pas encore connu mais il semble exister des IgA spécifiques dirigées contre la fibronectine et de la fibuline, deux protéines des fibres élastiques de la peau [22].

Le *Lupus Erythémateux Disséminé* est également un diagnostic différentiel car il peut débiter par un angioedème isolé du visage ou d'autres régions du corps [23].

Plusieurs observations cliniques sont publiées à propos d'angioedèmes récurrents et isolés du visage au cours d'un processus carcinomateux ou sarcomateux. Sont décrits des angioedèmes isolés révélant des cancers ORL, pulmonaires ou des angiosarcomes cutanés [24;25].

Elephantiasis Nostras est une entité clinique rare correspondant à des oedèmes répétés. Il s'agit d'une lymphangite bactérienne chronique habituellement localisée au niveau des membres inférieurs mais dont plusieurs cas de survenue au niveau des lèvres ont été décrits [26].

La *vascularite urticarienne hypocomplémentemique de McDuffie* se caractérise par une urticaire associée à l'angioedème et met en cause une activation de la voie classique du complément [3;27].

Il existe également des angioedèmes récurrents pour lesquels aucune étiologie n'est retrouvée. Ils sont appelés *angioedèmes cycliques idiopathiques* [3;4].

C. Inhibition du système rénine-angiotensine dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.

1. Le système rénine-angiotensine (SRA)

La rénine est une protéine enzymatique sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires du rein en cas de baisse importante ou durable de la pression artérielle [28]. Elle ne possède pas d'activité vasoactive directe mais elle permet la dégradation d'une globuline produite par le foie appelée l'angiotensinogène en angiotensine I [29].

L'angiotensine I est un peptide de 10 acides aminés qui ne possède qu'une faible action vasoconstrictrice. En revanche, il est rapidement transformé par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en un vasoconstricteur puissant de 8 acides aminés, l'angiotensine II.

L'angiotensine II ne séjourne dans la circulation qu'une à deux minutes car elle est rapidement dégradée par de nombreuses enzymes appelées angiotensinases.

L'angiotensine II, via la stimulation des récepteurs de type 1 (rAT1), exerce son effet hypertenseur en provoquant une constriction des artérioles augmentant ainsi les résistances périphériques. Elle entraîne également dans une moindre mesure une vasoconstriction veineuse, permettant une augmentation du retour veineux au cœur.

L'angiotensine II agit aussi sur les reins en diminuant l'excrétion d'eau et de sodium, permettant une augmentation de la volémie circulante.

La stimulation prolongée des récepteurs rAT1 par l'angiotensine II participe au développement de l'athérosclérose et au remodelage vasculaire [30;31]. A l'inverse, la stimulation des récepteurs rAT2 entraîne une vasodilatation et une inhibition du remodelage et de la prolifération [30] (Figure 1).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et joue également un rôle dans le catabolisme de la bradykinine [32].

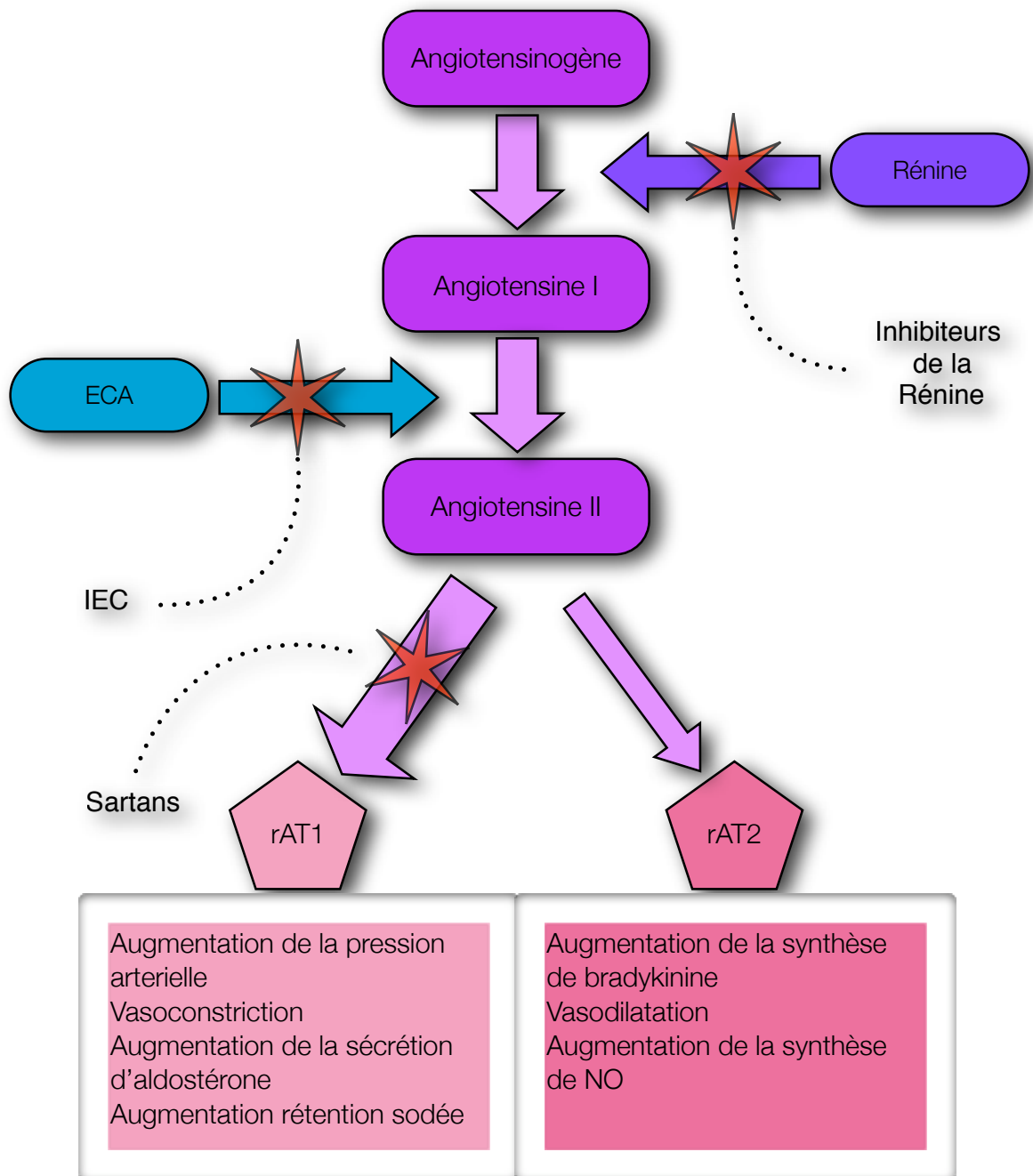
Par son rôle direct dans la régulation de la tension artérielle, le SRA est donc une cible privilégiée pour les thérapeutiques antihypertensives. De plus, le blocage du SRA a montré des bénéfices sur les complications et sur la mortalité de l'hypertension artérielle [30]:

- Amélioration des fonctions endothéliales
- Diminution des complications vasculaires et de l'athérosclérose
- Amélioration de la fonction rénale
- Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et amélioration des fonctions cérébro-vasculaires
- Amélioration de la fonction cardiaque et diminution du remodelage et de la fibrose, surtout dans le post-infarctus
- Amélioration de la survie et diminution des complications chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive.

Le blocage du SRA se fait principalement par deux grandes classes de molécules : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes de récepteur de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans.

Il existe une dernière classe de médicaments inhibant le SRA, les inhibiteurs directs de la rénine (IDR) dont l'aliskiren est le seul représentant sur le marché.

Sa commercialisation récente en 2009 offre encore peu de recul sur son efficacité et ses effets secondaires (Figure 1).



ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine
rAT1 : récepteur de l'angiotensine II de type 1
rAT2 : récepteur de l'angiotensine II de type 2

Figure 1

Le Système Rénine Angiotensine et les différents sites d'action des médicaments.

(D'après France Roskiewicz; Néphrologie et Thérapeutique; juin 2007)

2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

a) Histoire

Dans les années 60 au Brésil, certains scientifiques s'interrogent sur le mécanisme mis en jeu lors de la morsure d'un serpent, le *Bothrops jararaca*. Les victimes présentent en effet un collapsus majeur et immédiat. L'hypothèse d'une substance bloquant l'enzyme de conversion de l'angiotensine est évoquée et vérifiée *in vitro*. L'ECA devient alors une cible thérapeutique importante et les premiers inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont commercialisés à la fin des années 70. Le captopril, premier IEC *per os*, sera commercialisé à partir de 1977 par le laboratoire Squibb [33].

b) Economie

En 2007, les IEC représentaient la quatrième classe de médicament prescrit aux Etats-Unis avec 158 000 000 de prescriptions. Ils sont utilisés pour traiter 30% des américains hypertendus [34].

En France, l'HAS rapporte que 10,5 millions de personnes reçoivent un traitement contre l'hypertension dont 29% par un IEC seul ou en association [35]. Ceci porte le nombre de patient sous IEC en France à plus de 3 millions.

On trouve en France 13 molécules autorisées, disponibles seules ou en association à d'autres anti-hypertenseurs (liste en annexe).

c) Indication

Les IEC ont fait la preuve de leur efficacité dans l'hypertension et sont recommandés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle [36].

Leurs effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs sont également reconnus. Ils permettent d'améliorer la fonction cardiaque quand celle-ci est dégradée et retardent l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire [32].

D'après l'étude PEACE (*Prevention of Events with ACE inhibition*), le traitement par IEC n'a pas d'effet sur la mortalité ou la morbidité chez les patients sans insuffisance cardiaque ou avec une maladie coronaire stable. En revanche l'effet protecteur est significatif chez les insuffisants rénaux et il existe même une relation inverse entre fonction rénale et efficacité des IEC sur la prévention d'événements cardiovasculaires [37].

Les IEC ont également un rôle préventif sur la prolifération des fibroblastes et la fibrose myocardique chez l'insuffisant cardiaque [38].

d) Pharmacodynamie

Les effets anti-hypertenseurs des IEC sont liés au blocage de la formation de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I mais également à l'inhibition de l'hydrolyse des kinines dont la bradykinine.

Les IEC agissent en saturant les sites de fixation de l'angiotensine I sur l'ECA.

Une inhibition efficace de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est obtenue 2 à 4 heures après la première prise. Les effets hémodynamiques sont maintenus 24 heures [39].

e) Effets secondaires recensés

Les effets secondaires décrits sont nombreux car on dispose d'un recul de plus de trente ans et que ces médicaments sont fréquemment prescrits.

Ceux référencés comme très fréquents (>10%) sont principalement la toux, l'asthénie, les nausées, les étourdissement et une vision trouble. L'angioedème est classé dans les effets secondaires fréquents (>1%) et fait partie des contre-indications formelles [39].

(Liste complète des effets secondaires recensés en annexe)

3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou sartans

a) Histoire

Les récepteurs de l'angiotensine sont identifiés et décrits dès 1970 par Lin et Goodfriend.

A partir de 1982 plusieurs laboratoires travaillent sur les antagonistes sélectifs de rAT1 oraux. Le premier antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II disponible par voie orale, le losartan, sera mis sur le marché en 1995 [30;40].

b) Economie

En France, l'HAS rapporte que 10,5 millions de personnes reçoivent un traitement contre l'hypertension dont 36,7% par un ARA II seul ou en association [35].

Ceci porte à près de 3,9 millions le nombre de patient sous ARA II.

On trouve en France 7 molécules autorisées (liste en annexe) qui sont disponibles seules ou en association à d'autres anti-hypertenseurs.

c) Indications

Les sartans partagent leurs indications avec les IEC, ils sont également recommandés en première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle [36].

Les sartans permettent un meilleur contrôle de la pression artérielle sur 24 heures du fait d'une demie vie plus longue que celle des IEC [41]. Ils partagent avec les IEC le rôle néphroprotecteur de l'inhibition du SRA et semblent avoir un effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline.

Un des bénéfices principaux des ARA II est leur meilleure tolérance que celle des IEC.

d) Pharmacodynamie

Les sartans sont des antagonistes spécifiques des récepteurs rAT1 de l'angiotensine II. Les différentes molécules du marché diffèrent surtout par leur constante de dissociation.

Les sartans sont métabolisés par le foie et donnent plusieurs métabolites actifs. Le pic plasmatique est en général atteint en 1h pour la molécule intacte et 3 à 4h pour les métabolites actifs. La demi-vie plasmatique est de 2h pour la molécule intacte et de 6 à 9h pour ses métabolites [42].

e) Effets secondaires recensés (Thériaque)

On ne retrouve pas d'effet secondaire référencé comme très fréquent (>10%). Etourdissements, vertiges, asthénie, hypotension, hypoglycémie et hyperkaliémie sont les effets secondaires listés comme fréquents (>0,1%). L'angioedème ne figure pas dans les contre indications mais dans les précautions d'emploi. Il est listé comme rare dans les effets secondaires (>0,01%) [39].

(Liste complète des effets secondaires en annexe)

4. Les autres cibles et les associations de médicaments

a) Les inhibiteurs direct de la rénine (IDR)

L'aliskiren est le seul représentant de cette classe sur le marché français.

L'inhibition du SRA dans le traitement de l'hypertension aboutit à une impasse avec la contre stimulation de la sécrétion de rénine et d'aldostérone lors du blocage de l'enzyme de conversion par les IEC et des récepteurs de l'angiotensine II par les Sartans. Cette constatation dirige les stratégies thérapeutiques vers le début de la cascade de formation de l'angiotensine II où se situe l'action de la rénine.

Les études préliminaires ont comparé l'efficacité d'une inhibition directe de la rénine à une inhibition conjointe de l'enzyme de conversion et des récepteurs de l'angiotensine

II. Si l'efficacité sur le contrôle tensionnel est comparable, la tolérance est bien meilleure pour les IRD [43]. Certains auteurs le conseillent même en substitution aux IEC ou au sartans en cas d'antécédent d'angioedème sous l'une de ces classes thérapeutiques [44].

Néanmoins, le recul est insuffisant pour émettre une recommandation.

b) Les associations de médicaments

De nombreuses études ont tenté de montrer l'effet supérieur sur le contrôle tensionnel d'une association de plusieurs classes d'anti-hypertenseurs.

En France, l'association de deux classes thérapeutiques est recommandée si la tension est insuffisamment contrôlée par une seule spécialité [36].

L'association d'un IEC et d'un sartan pour une inhibition optimale du SRA a été évaluée lors de l'étude TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*) et n'a pas prouvé de supériorité par rapport à un IEC seul [45].

En France, la Haute Autorité de Santé ne recommande pas l'association d'un IEC et d'un sartan dans la prise en charge de l'hypertension [36].

D.Le métabolisme de la bradykinine

La bradykinine est une substance vasoactive qui fait partie du système des kinines.

Les kinines sont de petits peptides qui participent aux mécanismes de l'inflammation grâce à leurs capacités à activer les cellules endothéliales. Leur action principale aboutit donc à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la production de NO et d'acide arachidonique. Les kinines ont également une action sur les terminaisons nerveuses sensorielles et entraînent des symptômes à type de brûlure [46]. Elles participent donc pleinement aux quatre «piliers» de l'inflammation: rougeur, chaleur, douleur et œdème.

La première description du système kallikreine-kinines par Abelous et Bradier date de 1909. Ils montrèrent que l'effet hypotenseur de l'urine était lié aux métabolites de la bradykinine qu'elle contient chez le rat [4].

1.Formation de la bradykinine

La bradykinine est un peptide de 9 acides aminés qui est formé à partir du kininogène, précurseur inactif, selon deux voies (Figure 2).

La première met en jeu deux substances, la kallikreine tissulaire et le kininogène de bas poids moléculaire.

La kallikreine tissulaire est synthétisée par de nombreuses glandes dont les glandes salivaires et le pancréas. La kallikreine tissulaire dégrade le kininogène de bas poids moléculaire et le transforme en un peptide de 10 acides aminés dont la Lysine N-terminale est ensuite retirée par une aminopeptidase circulante pour aboutir à un peptide de 9 acides aminés, la bradykinine active.

La seconde voie, plus complexe, met en relation la voie de la coagulation et la cascade du complément. C'est par cette voie qu'interviennent le C1-inhibiteur et le facteur XII. Dans cette voie, le précurseur de la bradykinine est un kininogène de haut poids moléculaire.

Le facteur XII permet l'activation de la pré-kallikreine plasmatique en kallikreine active [47]. Il permet également la formation de plasmine à partir de plasminogène dans la cascade de la coagulation.

Le C1-inhibiteur joue un rôle de régulation en diminuant l'activité du facteur XII, de la plasmine et de la kallikreine plasmatique. Ceci explique la physiopathologie des angioedèmes héréditaires par déficit en C1-inhibiteur où le manque de régulation entraîne une sur-production de bradykinine et aboutit à des oedèmes par fuite vasculaire (Figure 2).

Les deux kallikreines, plasmatique et tissulaire, ont la même fonction mais pas la même structure. Leur gènes ne sont pas localisés sur le même chromosome. La kallikreine tissulaire est capable de dégrader le kininogène de haut poids moléculaire même si ce n'est pas son substrat principal. En revanche, la kallikreine plasmatique ne peut pas dégrader le kininogène de bas poids moléculaire [46].

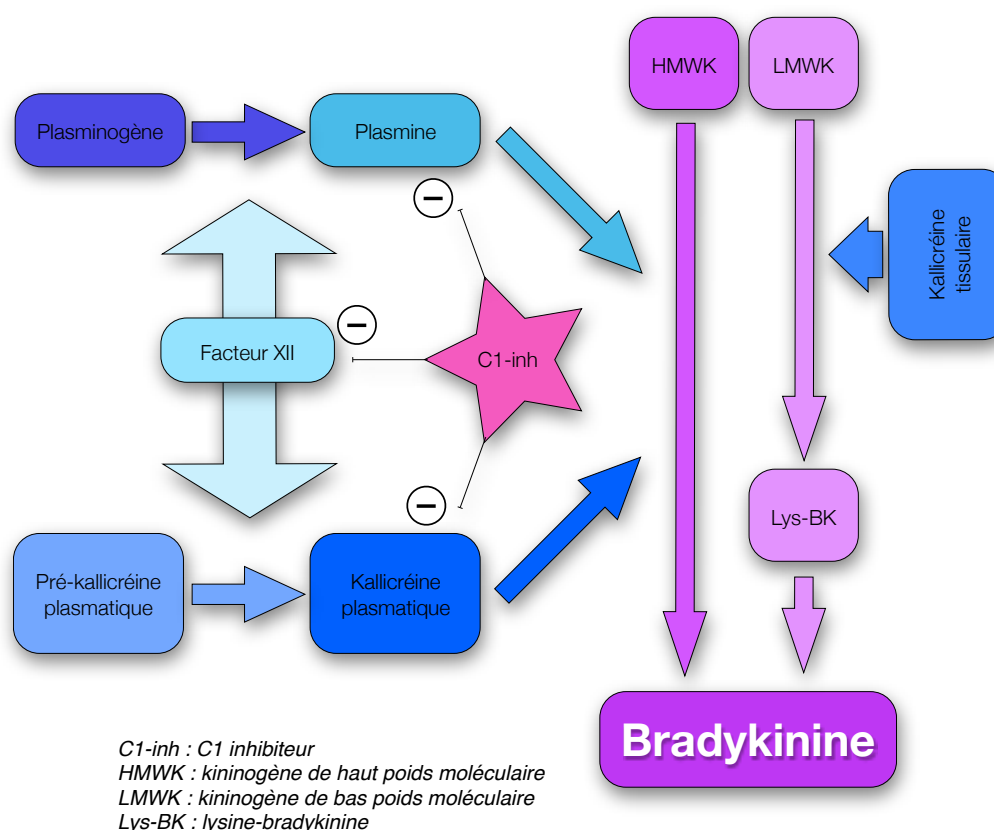


Figure 2

Cascade métabolique de la formation de la Bradykinine et sa régulation par le Facteur XII et le C1 inhibiteur.

(D'après L. Bouillet; La Revue de Médecine Interne; 2010, M. Bas; Allergy; 2007 et F. Roskiewicz; Néphrologie et Thérapeutique; juin 2007)

2.Action de la bradykinine

La bradykinine est un puissant vasodilatateur. Elle provoque une fuite de plasma par les capillaires [48].

La bradykinine exerce son action biologique via l'activation de deux types de récepteurs, rB1 et rB2, qui sont des protéines à 7 domaines trans-membranaires [49]. Son action principale se fait par la stimulation des récepteurs rB2 qui sont exprimés à la surface des cellules de manière constitutive [47]. La stimulation des récepteurs rB2 au niveau des artérioles entraîne une libération de NO qui provoque une vasodilatation. Au niveau des veinules post-capillaires, la stimulation des récepteurs rB2 entraîne une extravasation de plasma [50;51].

Les récepteurs rB2 sont également exprimés par certaines cellules sensorielles et sont les principaux médiateurs de la douleur [52].

D'après Bas *et al.* [4], la stimulation des récepteurs rB2 aboutit à deux types d'effets (Figure 3):

- les effets positifs et protecteurs sur le plan cardio-vasculaire (anti-thrombotique, anti-ischémique, anti-prolifératif et anti-fibrotique)
- les effets négatifs que sont l'angioedème (inflammation, douleur, fuite vasculaire) et la toux (bronchospasme)

Il existe également des récepteurs appelés rB1 dont l'expression à la surface des cellules n'est pas constitutionnelle mais induite par l'inflammation, notamment par IL1 et TNF α [46]. La stimulation de ces récepteurs aboutit à une vasodilatation en relation avec la synthèse et la libération de NO [53]. Ils joueraient également un rôle dans l'angiogénèse et la prolifération des cellules endothéliales [54].

Les récepteurs de type rB1 sont surtout stimulés par deux métabolites de la bradykinine, des-Arg⁹-bradykinine et Lys-bradykinine.

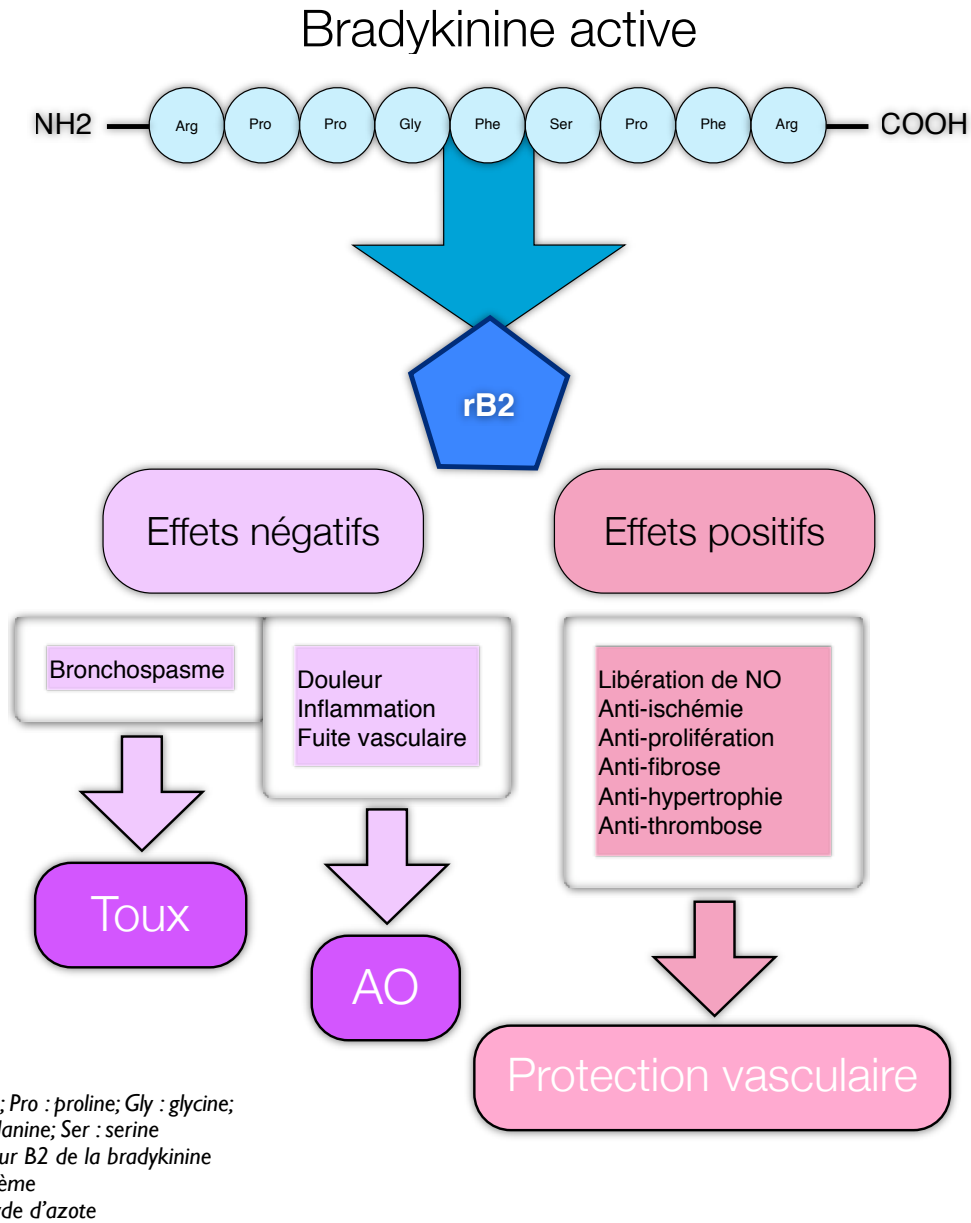


Figure 3

Actions de la Bradykinine via la stimulation de ses récepteurs rB2

(D'après Murat Bas; Allergy; 2007)

3. Dégradation de la bradykinine

La bradykinine est ensuite rapidement dégradée par plusieurs enzymes appelées métallopeptidases. Sa demi-vie plasmatique est approximativement de 17 secondes [55].

Les enzymes intervenant dans le catabolisme de la bradykinine sont par ordre d'importance : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P, la carboxypeptidase N, l'endopeptidase neutre et dans une moindre mesure la dipeptidylpeptidase IV (Figure 4).

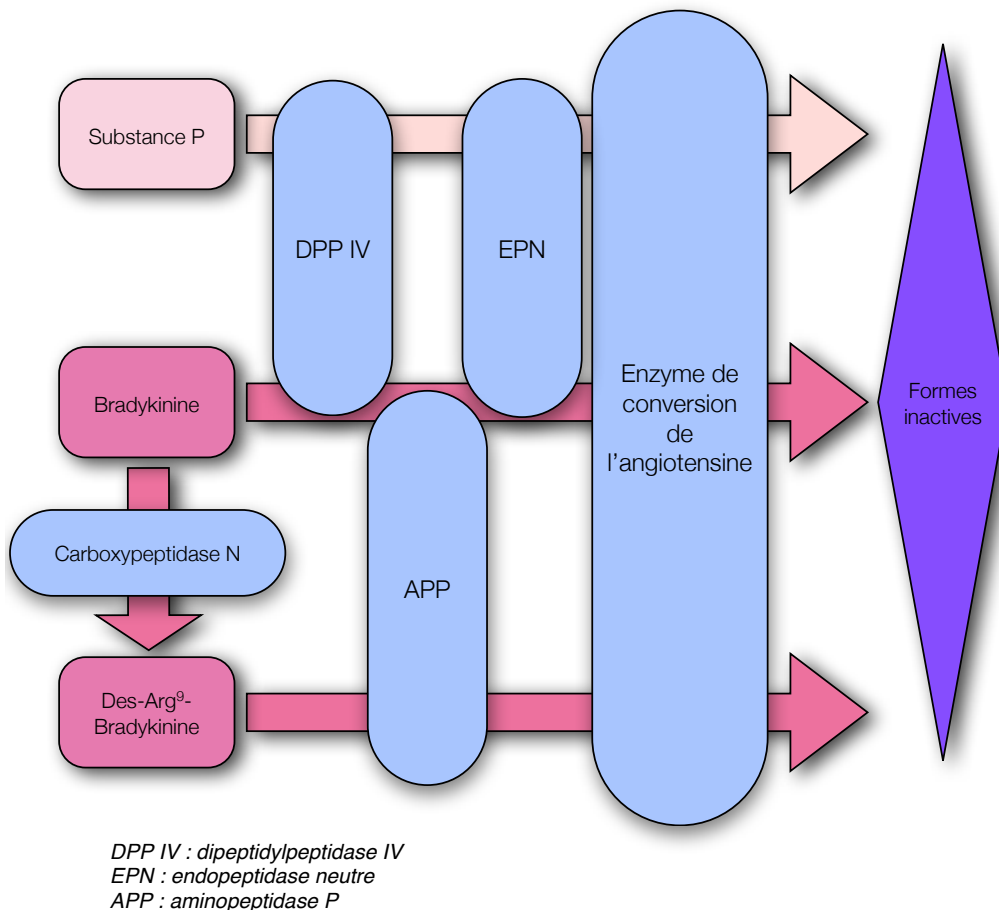


Figure 4

Les différentes enzymes de la dégradation de la Bradykinine et leurs rôles respectifs

(D'après T. Hoover; *Clinical & Experimental Allergy*; juillet 2009)

a) L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou kininase 2.

C'est l'enzyme la plus importante du catabolisme de la bradykinine. Elle est responsable de 50 à 85% de sa dégradation [56;57].

L'ECA est une dipeptidase qui clive l'extrémité phenylalanine-arginine C-terminale de la bradykinine dans un premier temps puis la clive de nouveau pour enlever un dipeptide serine-proline. Le métabolite restant est alors un pentapeptide qui n'a plus aucune activité biologique.

L'action principale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II dans le système rénine-angiotensine [32].

Parallèlement, l'enzyme de conversion de l'angiotensine dégrade également la substance P qui n'appartient pas à la cascade métabolique de la bradykinine mais qui présente comme la bradykinine d'importants effets vasodilatateurs. La substance P potentialise l'action de la bradykinine sur les capillaires pour l'extravasation de plasma [58].

b) L'aminopeptidase P (APP)

Il s'agit de la deuxième enzyme de dégradation de la bradykinine en terme d'importance [56]. Des études chez l'animal ont montré qu'elle était responsable de 30% de la dégradation de la bradykinine [57;59]. Kim *et al.* ont montré en 2000 que chez l'homme en présence d'un IEC, la dégradation de la bradykinine est principalement assurée par l'APP au niveau cutané [57].

Adam *et al.* ont montré en 2002 que les niveaux sanguins d'aminopeptidase P étaient significativement et constitutionnellement plus bas chez les patients sous IEC ayant présenté un ou plusieurs angioedèmes que chez les patients sous IEC vierges de tout symptôme [60]. C'est l'APP qui prend le relais de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le catabolisme de la bradykinine lorsqu'un traitement par IEC est mis en place.

c) La carboxypeptidase N (CPN) ou kininase 1

Elle retire l'acide aminé Arginine C-terminal de la bradykinine pour donner la des-Arg⁹-bradykinine qui est un métabolite conservant une activité biologique sur les récepteurs rB1 de la bradykinine (dans une moindre mesure sur les récepteurs rB2) [61].

En 2002, Molinaro *et al.* ont montré que chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes d'angioedème sous IEC, la demi-vie de la des-Arg⁹-bradykinine était augmentée, soulignant ainsi le rôle prépondérant du catabolisme de la bradykinine dans la physiopathologie de l'angioedème sous IEC [56].

A l'inverse, dans une lettre à l'éditeur de 2008, Willemse *et al.* relatent le cas d'un patient avec un déficit complet en carboxypeptidase N (3% d'activité résiduelle) ayant seulement présenté un angioedème mineur plusieurs années après l'introduction d'un IEC [62].

La des-Arg⁹-bradykinine est ensuite rapidement dégradée par les deux premières enzymes du catabolisme de la bradykinine, l'aminopeptidase P principalement et l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

d) L'endopeptidase neutre (NEP)

Cette enzyme prend une part significative dans la dégradation de la bradykinine et dans celle de la substance P [60].

Une illustration de son importance dans le catabolisme de la bradykinine et de la substance P a été révélée de manière fortuite dans les essais thérapeutiques de son inhibiteur, l'omapatrilat.

L'omapatrilat est un médicament de la classe des vasopeptidases qui inhibe à la fois l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la NEP. Les essais cliniques OVERTURE (*Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events*) et OCTAVE (*Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril*) ont dû être arrêtés prématurément en raison de la survenue d'angioedème avec une fréquence deux fois plus importante que sous IEC [63;64].

Campbell décrit d'ailleurs les inhibiteurs des vasopeptidases comme des «*double edge swords*» (épée à double tranchant) faisant référence à la double morbidité de ces médicaments [65].

e)La dipeptidylpeptidase IV (DPP IV)

La DPP IV est une enzyme dont le rôle principal est la dégradation de la substance P. Elle joue un rôle dans le métabolisme de l'insuline et son inhibition est à ce titre une cible thérapeutique dans le diabète de type II [66].

Plusieurs travaux récents ont montré une diminution de l'activité de la DPP IV dans le sérum des patients présentant un angioedème sous IEC, prouvant le rôle de cofacteur joué par la substance P dans la physiopathologie de l'angioedème [67].

Brown *et al.* rapportent dans une méta-analyse des études de phase III de plusieurs inhibiteurs de la DPP IV une augmentation du risque d'angioedème sous IEC d'un facteur 9 [68].

E. Les angioedèmes lors de l'inhibition du SRA sous IEC ou sous Sartans

1. Présentation clinique

L'angioedème est classiquement décrit comme une extravasation de plasma au niveau des petits vaisseaux sanguins de la peau ou des organes profonds [69].

L'angioedème diffère de la papule urticarienne par la profondeur des vaisseaux et des capillaires où a lieu la fuite vasculaire [69].

Il s'en suit un gonflement localisé des tissus sous-cutanés ou de la muqueuse de certains organes, en particulier du tube digestif, provoquant de violentes douleurs [3].

La survenue d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion est imprévisible et aucun facteur déclenchant n'a pour l'instant été clairement identifié.

Bas *et al.* ont émis l'hypothèse qu'un syndrome inflammatoire pourrait déclencher les crises après avoir retrouvé des taux élevés de fibrinogène ou de CRP chez des patients vus en urgence pour des angioedèmes dans deux études successives [70;71].

Les régions du corps les plus fréquemment impliquées sont la sphère ORL et le visage avec plus particulièrement des atteintes des lèvres et de la langue [48;72]. D'après Hoover *et al.* le visage est le site le plus fréquemment touché (85%), suivi de la langue (40%).

Elinav *et al.* décrivent le cas d'un patient traité par IEC ayant présenté des crises récurrentes de macroglossie isolée responsables d'épisodes de dyspnée majeure, jusqu'à l'arrêt du médicament [73].

Des oedèmes localisés au niveau des parties génitales, scrotum, verge et grandes lèvres, voire des paumes et des pieds sont également décrits [74].

Les crises abdominales se manifestent par des douleurs violentes et intenses mimant un abdomen chirurgical. Elles ne surviennent dans les séries analysées que dans moins de 5% des cas [60]. Sont associées la plupart du temps des vomissements et des diarrhées aqueuses. On retrouve également fréquemment une hyperleucocytose qui entraîne parfois des actes radiologiques voire chirurgicaux exploratoires.

Byrne *et al.* rapportent les cas de deux patients ayant subi une laparotomie exploratrice suite à des douleurs abdominales récidivantes. Ces explorations n'ont fait que confirmer l'oedème de la muqueuse mais seul l'arrêt des IEC a permis la disparition des crises [75]. En revanche, il n'y a en général pas de signes péritonéaux ni de fièvre. La majorité des cas de crises abdominales concerne des femmes [76].

La mortalité des angioedèmes est liée à l'atteinte laryngée qui peut entraîner une asphyxie fatale [77]. De plus, un oedème lingual associé peut rendre l'intubation extrêmement difficile en urgence [72].

Sarkar *et al.* rapportent que jusqu'à 20% des patients peuvent présenter une dyspnée, une dysphagie, une dysphonie ou un stridor évoluant rapidement vers une obstruction des voies aériennes supérieures mettant en jeu le pronostic vital [78].

Suite à l'analyse de 11 cas d'angioedème sous IEC parmi 108 cas d'angioedème laryngé, Chiu *et al.* ont proposé en 2001 un algorithme de prise en charge respiratoire selon le site initial de l'oedème et l'évolution de celui-ci.

Ils ont défini trois classes :

- Classe I = oedème isolé de la face ou de la bouche, sans implication de la langue ou du plancher de bouche.
- Classe II = oedème du plancher de bouche ou de l'oropharynx
- Classe III = oedème de l'oropharynx supra- voire sous-glottique

Leur analyse a conclu que les patients du groupe I ne nécessitaient pas de prise en charge respiratoire mais qu'en revanche, ceux des groupes II et III nécessitaient une surveillance en unité de soins intensif et une intubation rapide [79].

Habituellement on ne retrouve pas d'urticaire associée ni de prurit [10]. Certains auteurs décrivent une éruption réticulaire appelée *erythema marginatum* [13]. Starr *et al.* ont réalisé des biopsies des lésions pendant les crises d'angioedème héréditaire et ont alors montré la présence d'un dépôt de bradykinine dans le tissu cutané [80].

La durée des crises est variable. Pour Agostoni *et al.* la médiane de durée de leur série de 39 cas est de 12 heures, allant de 2h à 6 jours [15]. Pour Bouillet *et al.* les crises sont longues, de 24 à 72h dans tous les angioedèmes impliquant la bradykinine [3].

Le traitement habituel et empirique d'un angioedème aigu est celui de l'angioedème histaminique, à savoir des anti-histaminiques et des corticoïdes. Une des

caractéristique principale des angioedèmes bradykiniques et *a fortiori* des angioedèmes sous IEC est leur cortico-résistance [3].

Le traitement par icatibant, un antagoniste des récepteurs rB2 de la bradykinine utilisé dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire permet de réduire efficacement la durée des symptômes. C'est ce qu'ont montré Schmidt *et al.* avec un cas de réponse spectaculaire en 15 minutes [81]. Cette observation a ensuite été confirmée par Bas *et al.* mais sur un échantillon de 8 patients [82].

Nielsen et Gramstad ont publié en 2006 l'observation d'un cas où après 8h de traitement par corticoïdes sans aucune amélioration, l'administration d'un concentré de C1-inhibiteur a permis la résolution des symptômes en 30 minutes [83].

Pour Bouillet *et al.* c'est surtout l'arrêt des IEC ou des sartans qui permet l'amélioration des crises [3].

2.Facteurs de risque

La survenue d'angioedème sous IEC ou sartans étant imprévisible, plusieurs études ont tenté de trouver des facteurs de risque ou des facteurs prédictifs afin de cibler les patients susceptibles de présenter un angioedème grave.

Le risque est supérieur chez les individus noirs américains avec un risque relatif proche de 5 et ce indépendamment de la dose ou de la molécule utilisée [84]. Cette différence est expliquée par une sensibilité accrue à la bradykinine chez les individus de race noire en raison d'un polymorphisme particulier du récepteur de la bradykinine [85].

Dans les différentes séries de la littérature les résultats concernant le sexe comme facteur de risque sont contradictoires. Pour un certain nombre d'études le sexe masculin est plus souvent concerné [15;86]. A l'inverse, dans une série de 86 cas publiée en 2005, Kostis *et al.* trouvent une incidence chez les femmes de 0,84% contre 0,54% chez les hommes traités par enalapril [87].

Dans cette même étude de Kostis *et al.* il est démontré que l'atopie, un antécédent de rash médicamenteux et un âge supérieur à 65 ans sont des facteurs de risques

indépendants d'angioedème sous IEC. Cette étude à toutefois été menée uniquement avec l'énalapril et pendant 24 semaines.

D'une manière générale, dans les différentes séries publiées, l'âge moyen est de 62 ans [88].

Contrairement à Kostis, pour Agostoni *et al.* l'atopie n'est pas reconnue comme facteur de risque dans une série de 39 patients étudiée quelques années plus tôt [15].

Les différentes enzymes impliquées dans le catabolisme de la bradykinine ont également fait l'objet d'études afin de déterminer leur rôle dans la physiopathologie de l'angioedème et pour savoir si leur dosage pourrait être un facteur prédictif.

Duan *et al.* ont identifié une mutation sur le locus XPNPEP2 du gène de l'aminopeptidase P présente chez 34% de leurs patients ayant un déficit en cette enzyme et ayant présenté un angioedème sous IEC [89].

Adam *et al.* considèrent de manière générale qu'un niveau bas d'aminopeptidase P est un facteur de risque d'angioedème en cas de prise d'IEC [60].

Pour Woodward-Grice *et al.* un déficit en APP n'est pas suffisant pour expliquer la survenue de l'angioedème sous IEC. Ils retrouvent bien une association entre survenue d'angioedème sous IEC et un certain polymorphisme du locus XPNPEP2 mais uniquement chez les hommes. Cette même étude fait état d'un taux moyen d'aminopeptidase P constitutionnellement plus bas chez les hommes, indépendamment du polymorphisme de XPNPEP2 et de la survenue d'angioedème [90].

Le tabagisme est également un facteur de risque puisque dans les études de phase III de certains inhibiteurs du SRA, les angioedèmes étaient plus fréquents dans le groupe des fumeurs [63].

Les traumatismes locaux jouent un rôle dans la survenue des crises, notamment en anesthésie au cours d'une intubation par contact et pression de la sonde sur les voies aériennes supérieures [91].

3.Epidémiologie

L'incidence de l'AO sous IEC varie selon les séries de 0,1 à 0,7% des patients traités ce qui en fait un effet secondaire rare [86]. Cependant, d'après Bas *et al.* si l'on rapporte le nombre de cas d'angioedème au décours d'un traitement par IEC au nombre de patients allemands sous IEC, la prévalence de l'angioedème sous IEC est supérieure à celle de l'angioedème héréditaire par déficit en C1-inhibiteur [88].

En France si l'on rapporte cette fréquence au nombre de patients sous IEC, on devrait trouver environ 3000 à 21000 cas d'angioedème par an. L'angioedème héréditaire toucherait lui environ 1000 à 1500 personnes en France [92].

La durée d'exposition avant la survenue d'un angioedème au cours d'un traitement par IEC va de quelques heures à plusieurs années dans les séries publiées. Pour Cicardi *et al.* la médiane d'apparition de l'angioedème est de 1 an après l'initiation, avec des extrêmes allant de quelques heures à 13 ans [93]. Pour Sabroe et Black 47 à 72% des crises surviennent dans la première semaine de traitement mais le délai va jusqu'à 7 ans dans leur étude [48].

Le diagnostic des angioedèmes sous IEC est souvent retardé. Dans la série de Cicardi *et al.*, le délai médian entre la survenue de l'angioedème et le diagnostic est de 1 an avec un délai maximum de 10 ans.

La récurrence des angioedèmes est souvent liée à la méconnaissance de cet effet secondaire et donc à la poursuite du traitement par IEC après la première crise. Dans une étude de 2004, Brown *et al.* ont montré un taux de récurrence proche de 20% par an en cas de poursuite du traitement par IEC avec une tendance à l'aggravation contre moins de 2% en cas d'arrêt [94].

A l'arrêt des IEC, 70 % des patients ne présentent plus de crise, et 17% n'ont plus que de rares épisodes qualifiés d'insignifiants. Les 13% restant présentent des angioedèmes mineurs pendant 3 à 6 mois [93].

Concernant les sartans les travaux mesurant l'importance réelle de leur participation aux angioedèmes liés à l'inhibition du SRA sont encore rares. Les études menées en vue de l'obtention des AMM des différentes spécialités font état d'une incidence de 0,2 à 0,4% d'angioedème [95].

Les délais d'apparition et les caractéristiques cliniques décrits sont comparables à ceux présentés dans les différentes séries d'angioedème sous IEC, bien qu'obtenus sur de petites séries de cas [96].

En 2004 les sartans étaient encore pour certaines équipes une alternative aux IEC après un angioedème [86]. Plus récemment en revanche, il a été démontré qu'après un angioedème sous IEC, la prise d'un sartan entraînait une récurrence dans 10 à 50% des cas [97;98].

4.Mécanisme des angioedèmes lors de l'inhibition du SRA

Dès 1988 et les études de phase IV des premiers IEC, le rôle de la bradykinine était évoqué dans la physiopathologie de l'angioedème [99]. Ces suppositions avaient alors pour point de départ le fait qu'en 1987 Ferner *et al.* avaient montré que les IDR à la bradykinine donnaient des papules plus importantes en présence d'IEC [100].

L'implication de la bradykinine dans la physiopathologie des angioedèmes sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion a ensuite été confirmée par plusieurs travaux dont les premiers par Israili et Hall en 1992 complétés par Nussberger *et al.* en 1998 qui mesurèrent une augmentation des concentrations de bradykinine en différents endroits du corps en dehors et pendant des crises d'angioedème [7;101].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine diminuent la formation de l'angiotensine II. Ils ont également un effet inhibiteur sur un autre rôle majeur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la dégradation de la bradykinine [60].

En effet, les mesures concomitantes des taux de bradykinine et de son précurseur ont montré que si la bradykinine était augmentée lors d'un traitement par IEC, le kininogène restait normal, pointant le déséquilibre vers le catabolisme de la bradykinine [15].

Lors d'un traitement par IEC on observe également une augmentation de la demi-vie du principal métabolite actif de la bradykinine, la des-Arg⁹-bradykinine. Blais *et al.* ont réalisé une étude dans laquelle ils mettent en évidence une augmentation de la demi-vie de la des-Arg⁹-bradykinine chez les patients sous IEC ayant présenté un angioedème. Cette augmentation n'est pas retrouvée chez les patients sous IEC n'ayant pas eu de complication.

L'augmentation de la demi-vie de des-Arg⁹-bradykinine est donc pour Blais *et al.* un marqueur de risque de survenue d'angioedème sous IEC [102].

L'inhibition du versant catabolique de l'enzyme de conversion doit être compensée par les autres enzymes du catabolisme de la bradykinine que sont l'aminopeptidase P, la carboxypeptidase N et dans une moindre mesure l'endopeptidase neutre et la DPP IV.

C'est cette compensation qui est inefficace ou insuffisante lorsque survient un angioedème sous IEC. Blais *et al.* ont d'ailleurs montré que chez leurs 20 patients avec un angioedème sous IEC, la moitié avait un déficit en une ou plusieurs enzymes du catabolisme de la bradykinine [102].

La bradykinine s'accumule et entraîne une sur-stimulation des récepteurs rB2, aboutissant à une fuite vasculaire et à l'angioedème [60].

De plus, comme nous l'avons vu dans l'étude du SRA, l'enzyme de conversion de l'angiotensine joue un rôle dans la dégradation de la substance P. Cette substance a un rôle pro-œdémateux démontré chez l'animal et potentialise les effets de la bradykinine [103]. L'inhibition de l'enzyme de conversion aboutit donc à une diminution du catabolisme de la substance P et favorise d'autant plus la survenue d'angioedème par fuite vasculaire.

La substance P est également dégradée par l'endopeptidase neutre et par la DPP IV, ce qui explique l'augmentation des angioedèmes sous IEC lors du traitement concomitant par un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (omapatrilat) ou par un inhibiteur de la DPP IV (gliptines) [58].

Les essais thérapeutiques de l'omapatrilat au cours de la grande étude OVERTURE (*Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial in Reducing Events*) ont même été suspendus devant la recrudescence d'angioedèmes [63].

Les sartans empêchent l'action de l'angiotensine II sur les récepteurs rAT1. Le mécanisme par lequel surviennent les angioedèmes apparaît plus complexe et moins bien élucidé.

Campbell *et al.* ont mesuré une augmentation de certaines isoformes de la bradykinine chez les patients traités par sartans dans les mêmes proportions que chez les patients

traités par IEC. Ceci laisse supposer une action des sartans sur les autres enzymes du catabolisme de la bradykinine [65].

Chez l'animal, le blocage des récepteurs rAT1 entraîne une sur-expression des récepteurs rAT2 [104]. Le rôle des récepteurs rAT2 est encore mal compris mais ils participent à l'activation de la cascade de la bradykinine et au métabolisme des prostaglandines et du NO [105].

Les anomalies du catabolisme de la bradykinine sont donc les principales causes de survenue d'angioedème au cours d'un traitement par IEC ou par Sartans.

III. Etude

A. Objectifs

Les objectifs de notre étude sont :

- décrire et comparer les caractéristiques cliniques et biologiques d'une population de 82 patients ayant présenté un ou plusieurs angioedèmes lors d'un traitement par IEC et/ou par sartans.
- comparer la population de patients ayant présenté un angioedème sous IEC et celle de patients ayant présenté un angioedème sous sartans.
- rechercher et confirmer certains facteurs de risque de survenue d'angioedème lors de l'inhibition du SRA
- étudier le métabolisme de la bradykinine chez les patients ayant présenté un angioedème sous IEC ou sous sartans.

B. Patients et méthodes

1. Patients

Nous rapportons 82 observations d'angioedèmes, survenus au cours d'une inhibition du SRA par IEC ou par sartans.

Ces patients ont été vus entre 2002 et 2010 dans le service de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie du CHU de Nancy et dans le Service d'Allergologie du CH d'Epinal.

Les dossiers ont été analysés de manière retrospective et les patients recontactés par téléphone entre les mois de juillet et septembre 2010.

Le critère d'inclusion principal était la survenue d'un ou plusieurs épisodes d'angioedème au cours d'un traitement comportant au moins un IEC ou un sartan.

Nous avons exclu de notre étude les patients qui n'ont pas été améliorés par l'arrêt de l'IEC ou du sartan incriminé.

Ont été exclus les patients dont le déclenchement de l'angioedème était une autre cause évidente comme une piqûre d'hyménoptère, une infection bactérienne aiguë, une allergie ou une intolérance à l'aspirine ou aux AINS.

Nous avons recueilli les données concernant :

- le sexe
- l'âge réel et au diagnostic avec la date du diagnostic
- le poids et la taille avec calcul de l'indice de masse corporelle à la date du diagnostic
- la molécule incriminée en premier lieu et en deuxième voire troisième lieu en cas de récurrence
- le délai de survenue après initiation du traitement et le délai diagnostique après la première crise
- la localisation de l'angioedème et les signes cliniques associés
- le nombre et la fréquence des crises
- l'heure de survenue
- le nombre de traitements associés au moment du diagnostic et leurs classes thérapeutiques
- l'existence d'un terrain atopique par les résultats des prick-test aux pneumallergènes courants
- l'existence d'une urticaire associée lors des crises d'angioedème
- l'administration d'un traitement en urgence lors des crises, sa nature, son efficacité par le délai de disparition des symptômes et la durée de surveillance en cas de consultation médicale

Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est obtenu par l'opération $IMC = \text{Poids} / \text{Taille}^2$.

L'OMS donne pour l'IMC les catégories suivantes:

- Inférieur à 25 = normal
- Entre 25 et 30 = surcharge pondérale
- Entre 30 et 35 = obésité légère
- Entre 35 et 40 = obésité sévère
- Supérieur à 40 = obésité morbide

2. Mesures biologiques

Les analyses biologiques ont été réalisées au laboratoire d'immunologie du CHU de Grenoble.

Le C1-inhibiteur a été dosé de manière pondérale par spectrophotométrie et exprimé en mg/mL avec des valeurs normales comprises entre 210 et 345 mg/mL.

L'activité fonctionnelle inhibitrice du C1 inhibiteur à aussi été mesurée par spectrophotométrie et exprimée en U/mL avec des valeurs normales comprises entre 17,2 et 27,4 U/mL.

L'activité fonctionnelle spécifique du C1 inhibiteur à également été mesurée par spectrophotométrie et exprimée en U/mg avec des valeurs normales comprises entre 67,4 et 93,6 U/mg.

L'activité kininogénase globale est exprimée en nmol/min/mL et ses valeurs normales sont comprises entre 2,3 et 5,6 nmol/min/mL pour les hommes et 2,4 et 10,7 nmol/min/mL pour les femmes. Pour l'analyse, nous avons comparé la moyenne de l'activité normale selon le sexe du patient aux valeurs mesurées et obtenu un pourcentage de l'activité normale selon le sexe.

Les activités respectives de l'aminopeptidase P et de la carboxypeptidase N ont été mesurées par la technique de fluorométrie et exprimées en nmol/min/mL.

Les valeurs normales de l'activité de l'aminopeptidase P vont de 1,29 à 2,48 nmol/min/mL.

Les valeurs normales de l'activité de la carboxypeptidase N vont de 23,9 à 36,4 nmol/min/mL.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine a été mesurée par technique spectrophotométrique à température ambiante et exprimée en Unités Internationales par Litre (U/L). Les valeurs normales sont comprises entre 11 et 49 U/L.

Les dosages ont tous été effectués au moins un mois après la dernière crise d'angioedème.

3.Statistiques

L'analyse statistique comporte une description des caractéristiques cliniques et biologiques des patients. Les caractéristiques renvoyant à des variables quantitatives sont exprimées par leur moyennes, par leurs valeurs extrêmes et par leur écart type. Les variables qualitatives sont exprimées par leur fréquence.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student et les variable qualitatives à l'aide du test du Chi-deux, avec un seuil de signification retenu à 5% ($p < 0,05$).

Pour les effectifs réduits, nous avons utilisé le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et le test de Fisher exact pour les variables qualitatives.

L'analyse et l'exploitation statistique des résultats a été effectuée grâce au logiciel *Numbers09*.

C.Résultats

1.Population

Notre série est composée de 82 patients dont 47 hommes (57%) et 35 femmes (43%) soit un sexe ratio de 1,34.

Parmi ces 82 patients nous dénombrons un total de 105 événements. Un événement étant la survenue d'un ou de plusieurs angioedèmes, qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'une récurrence avec une molécule différente.

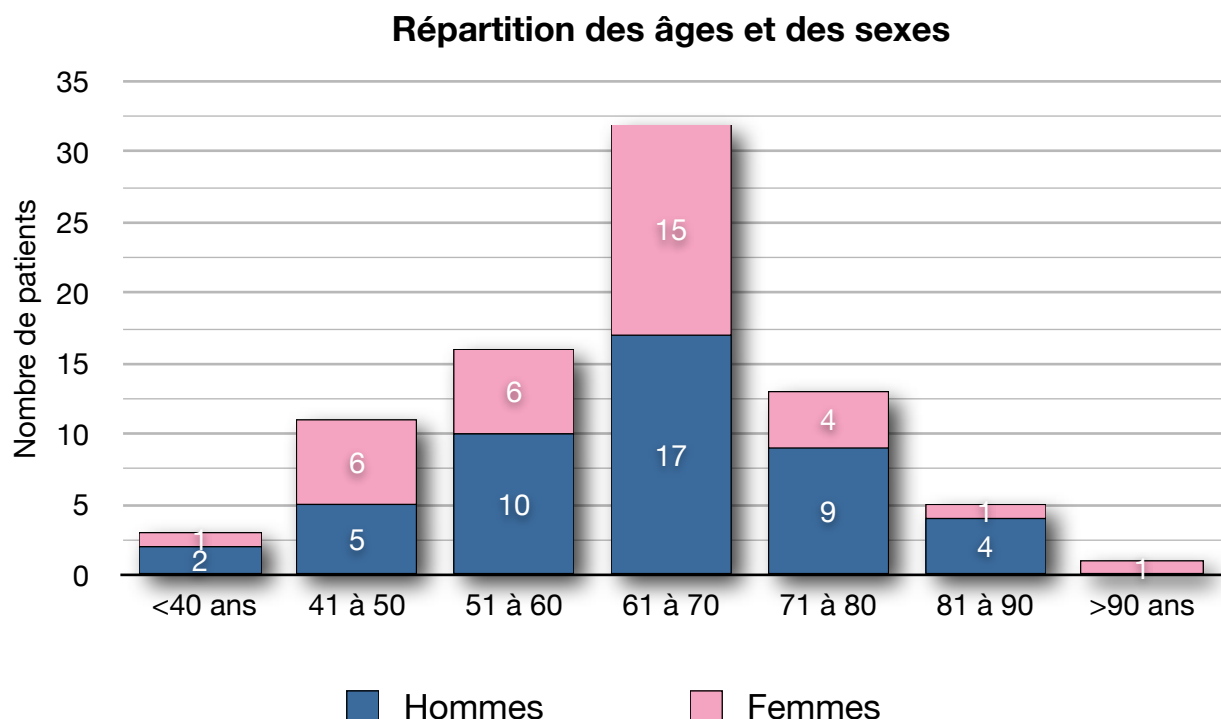
a)Age

L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans (+/- 12 ans) avec un âge minimal de 36 ans et maximal de 91 ans.

Les patients âgés de plus de 50 ans représentent 81% de la série.

Les patients âgés de plus de 70 ans représentent 26% de la série.

Les âges se répartissent comme suit, avec une répartition similaire selon les sexes.



b) Poids

Les données de poids et de taille au moment du diagnostic étaient disponibles chez 38 patients.

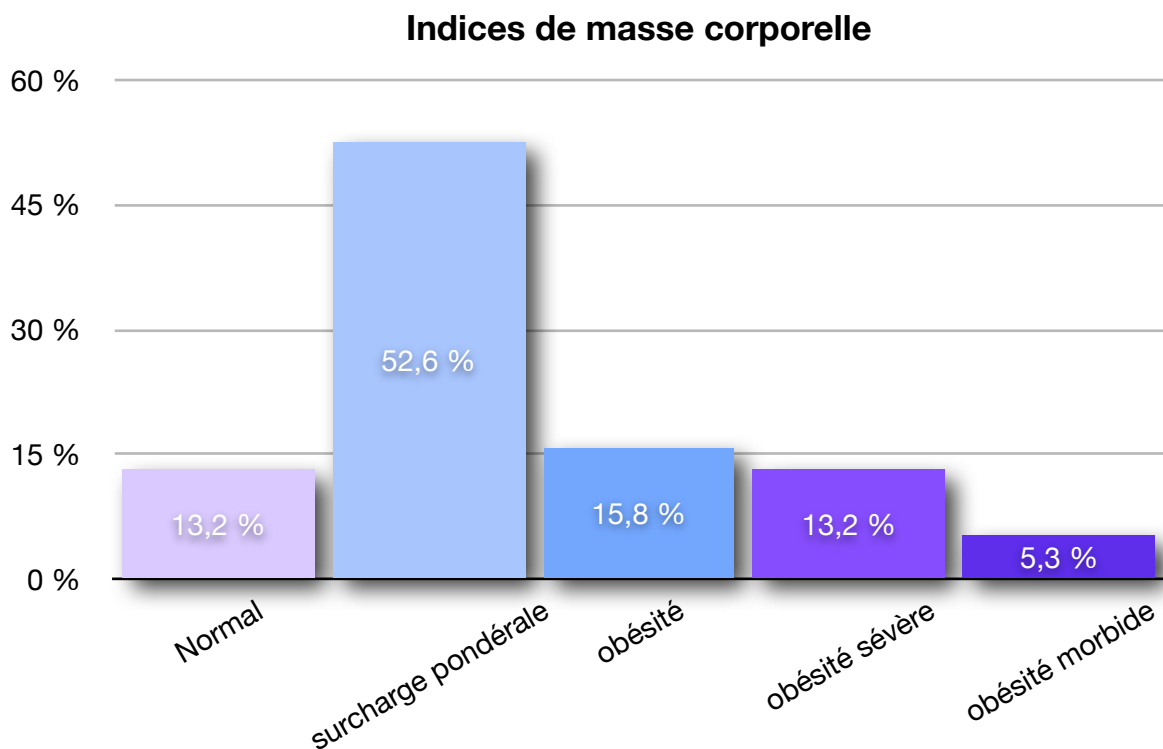
L'IMC moyen quel que soit le sexe (n=38) est de 30,2 (+/- 5,8) avec un minimum de 22,2 et un maximum de 48,3.

Chez les femmes (n=15), l'IMC moyen est de 31,3 (+/- 7,9) avec un minimum de 22,2 et un maximum de 48,3.

Chez les hommes (n=23), l'IMC moyen est de 29,4 (+/- 3,9) avec un minimum de 23 et un maximum de 39,4.

Nous retrouvons 5 patients dont l'IMC est inférieur à 5 (13,2%). Ceux dont l'IMC est compris entre 25 et 30 et donc considérés par l'OMS comme en surcharge pondérale sont 20 (52,6%). Ceux avec un IMC entre 30 et 35 donc obèses sont 6 (15,8%). Les obèses sévères dont l'IMC est compris entre 35 et 40 sont 5 (13,2%) et ceux dont l'IMC dépasse 40 soit avec une obésité morbide sont 2 (5,3%).

Au total nous comptons 33 patients (86,8%) avec un IMC supérieur à la normale et même 13 (34,2%) entrant dans la catégorie des obèses.



c) Co-prescriptions et traitements associés

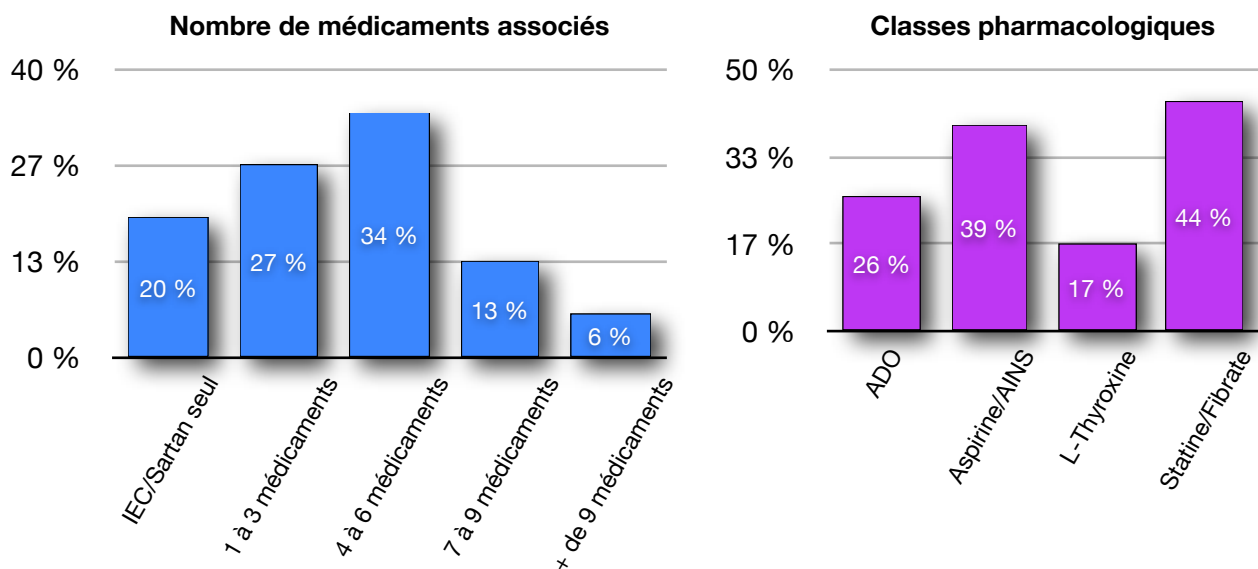
Nous avons recueilli les traitements associés aux IEC ou sartans lors de la survenue de l'angioedème chez les patients de notre série.

Soixante-six patients recevaient au moins un autre médicament lors de la survenue de l'angioedème.

On dénombre 16 patients pour lesquels aucune autre thérapeutique n'était en place au moment de la survenue des angioedèmes. Parmi ceux-ci, 5 étaient sous sartans en monothérapie et 11 sous IEC en monothérapie.

Parmi les 66 patients recevant au moins un autre médicament, on en trouve 23 avec 1 à 3 médicaments associés, 27 avec 4 à 6 médicaments associés, 11 avec 7 à 9 médicaments associés et 5 avec plus de 9 médicaments.

Les principales classes médicamenteuses représentées sont dans l'ordre les statines et fibrates chez 28 patients (34%), l'aspirine chez 25 patients (30%), les anti-diabétiques oraux chez 16 patients (20%) et les hormones thyroïdiennes chez 11 patients (13%).

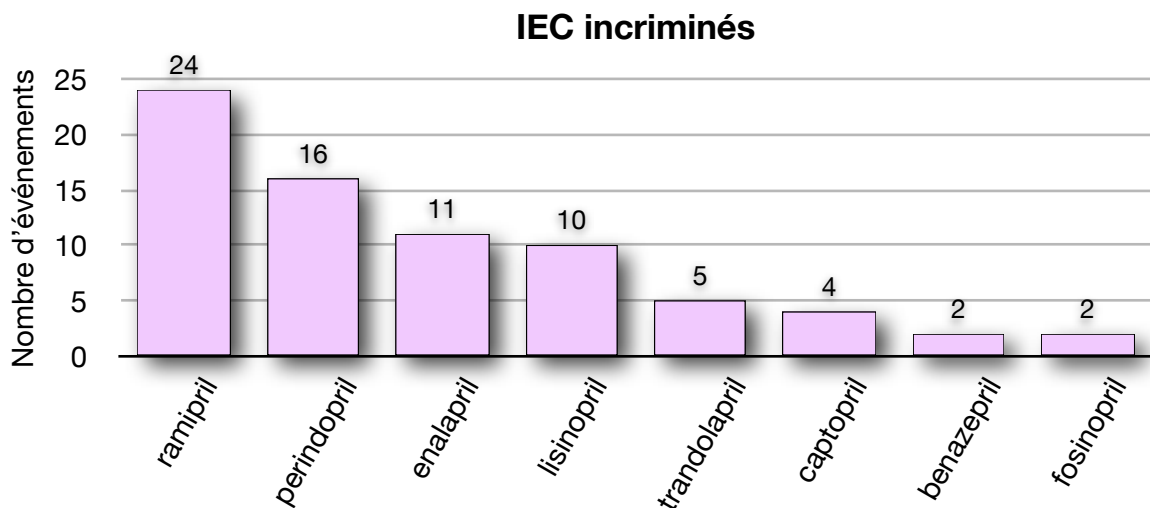


2. Les médicaments incriminés

Sur les 105 événements recensés dans cette série, nous retrouvons 74 observations (70,5%) pour lesquelles les IEC sont à l'origine de l'angioedème et 31 observations (29,5%) où les sartans sont responsables.

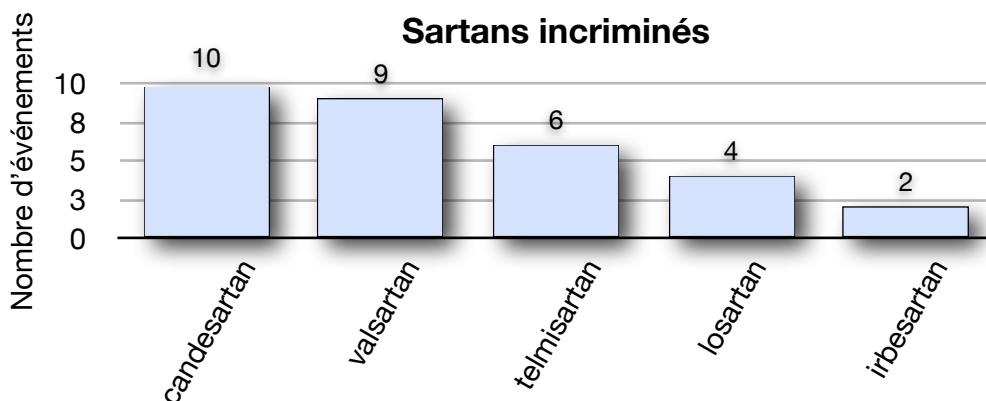
a) Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

Les IEC les plus incriminés dans notre série sont le ramipril et le perindopril suivis dans l'ordre d'enalapril, lisinopril, trandolapril, captopril, benazepril et fosinopril.

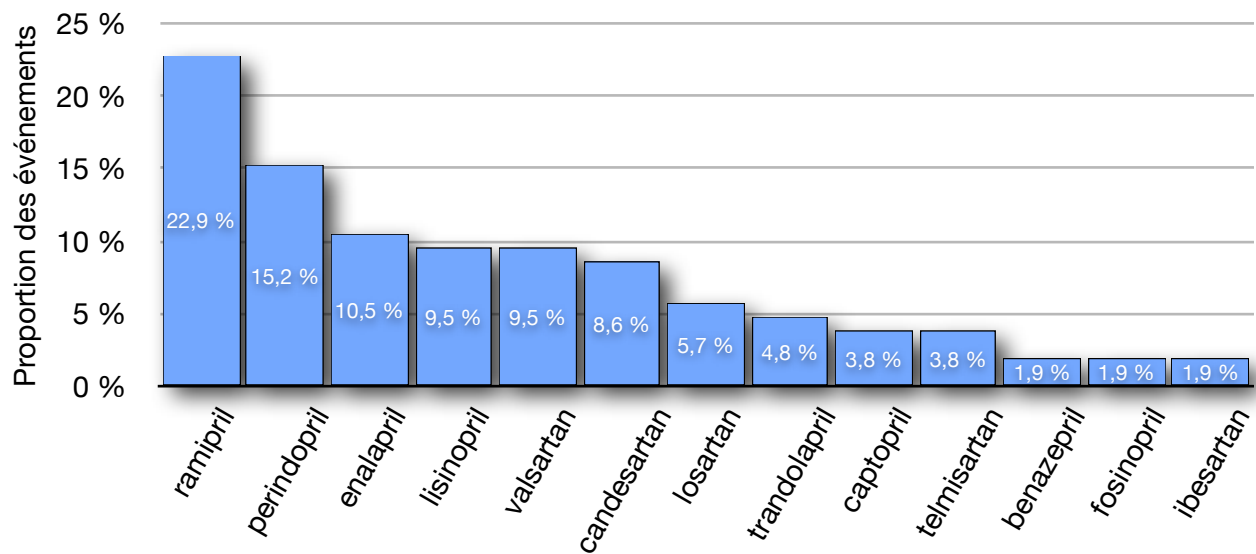


b) Sartans

Les Sartans les plus incriminés sont le candesartan et le valsartan puis le telmisartan, le losartan et enfin l'irbesartan.



Répartition globale des médicaments dans les événements



c) Populations

Sur les 82 patients de notre série, 67 (81,7%) ont débuté leur angioedème sous IEC, 15 (18,3%) sous sartans.

On compte 54 patients (65,9%) qui n'ont présenté des angioedèmes qu'avec les IEC et 12 patients (14,6%) qui n'ont présenté un angioedème qu'avec les sartans.

Seize patients (19,5%) ont présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans.

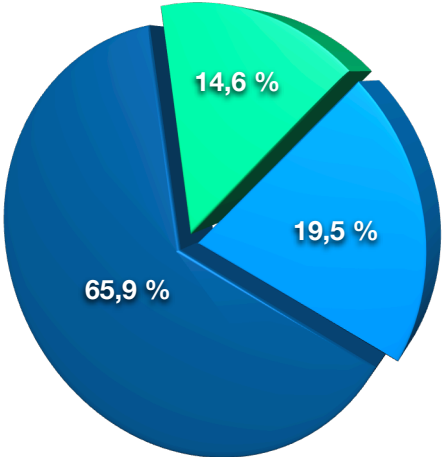
La population de patients ayant présenté des angioedèmes uniquement sous IEC (n=54) compte 33 hommes (61%) pour 21 femmes (39%) soit un sexe ratio de 1,57 avec une moyenne d'âge de 64 ans et un IMC moyen de 31,7.

La population de patients ayant présenté des angioedèmes uniquement sous sartans (n=12) compte 5 hommes (42%) pour 7 femmes (58%) soit un sexe ratio de 1,4 avec une moyenne d'âge de 57 ans et un IMC moyen de 27,9.

La population de patients ayant présenté des angioedèmes sous IEC et sous sartans (n=16) compte 9 hommes (56%) et 7 femmes (44%) soit un sexe ratio de 1,28 avec une moyenne d'âge de 62 ans et un IMC moyen de 32,3.

Parmi ces 16 patients, 13 (81%) ont présenté un angioedème sous IEC puis une récurrence sous sartans et 3 (19%) ont présenté à l'inverse un angioedème sous sartans puis une récurrence sous IEC.

Populations selon la classe de médicament incriminé



- AO uniquement sous IEC
- AO uniquement sous sartans
- AO sous IEC et sartans

3. Délai de survenue

Le délai de survenue de l'angioedème par rapport à la mise en route du traitement est connu pour 47 des 82 patients de notre série.

Le délai moyen est de 42,2 mois (+/- 64 mois) soit 3 ans et demi avec des valeurs allant d'une demie heure à 22 ans. La médiane est de 18 mois.

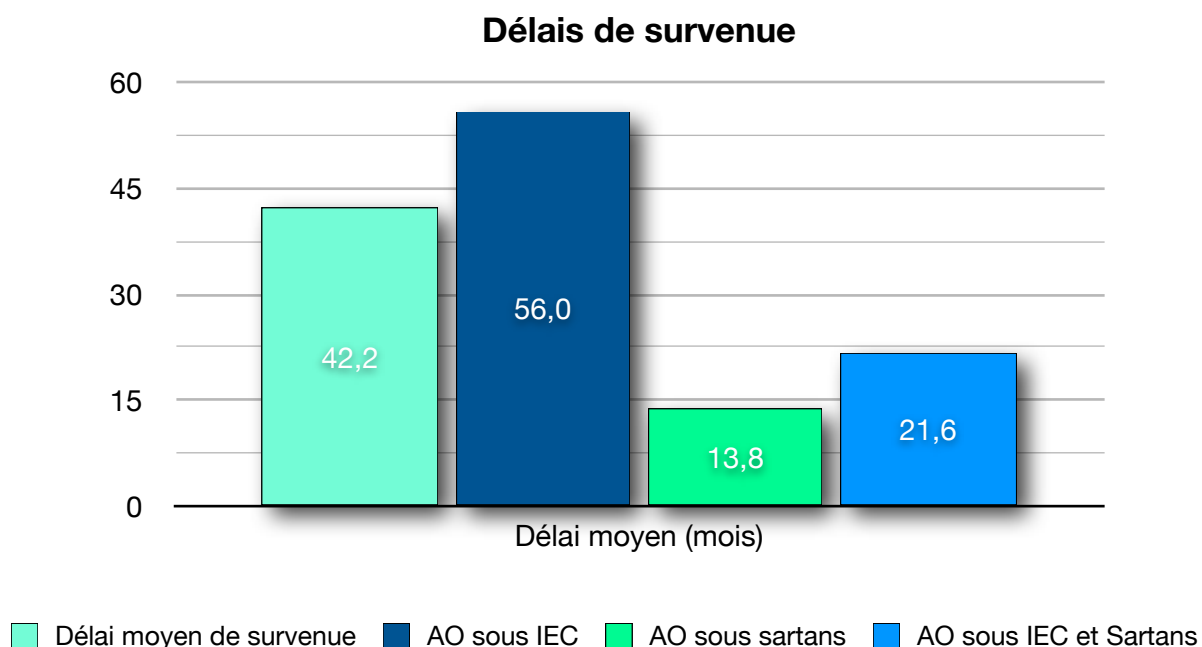
Chez les hommes (n=28), le délai moyen est de 35,5 mois (+/- 56,8 mois)

Chez les femmes (n=19), le délai moyen est de 52,2 mois (+/- 75 mois).

Si l'on recherche les délais de survenue avec les différents traitements on retrouve pour les patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC (n=30) un délai moyen de survenue de 56 mois (+/- 75 mois).

Pour les patients ayant présenté un angioedème uniquement sous sartans (n=8) on retrouve un délai moyen de 14 mois (+/- 13,2 mois).

Pour les patients ayant présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans (n=9) on retrouve un délai moyen de 22 mois (+/- 39,9 mois).



4.Délai diagnostique

Le délai entre le premier épisode d'angioedème et le diagnostic est connu pour 68 des 82 patients de la série.

Le délai moyen est de 21,4 mois (+/- 39 mois) avec des extrêmes allant de 3 semaines à 15 ans. La médiane est de 6 mois.

5.Description clinique

a)Localisation

Parmi les 82 patients de notre série, 66 (80%) ont présenté un angioedème du visage. De manière plus précise, ces angioedèmes du visage ont impliqué les lèvres pour 33 patients (40,2%) et les paupières pour 9 patients (11%). La langue a été impliquée chez 26 patients (31,7%) et la sphère ORL (pharynx et/ou larynx) chez 16 patients (19,5%). Ces symptômes ont provoqué une dysphonie chez 10 patients (12,1%), une dysphagie chez 8 (9,7%) patients et une dyspnée chez 8 patients (9,7%).

Selon le sexe

Chez les 47 hommes de la série, il y a une atteinte du visage dans 85,1% (40) des cas avec une atteinte de la langue dans 27,7% (13) des cas, 51,1% (24) pour les lèvres et 6,4% (3) pour les paupières. On note une atteinte ORL dans 19,1% (9) des cas entraînant une dysphonie chez 14,9% (7), une dysphagie chez 12,8% (6) et une dyspnée chez 14,9% (7). Des douleurs abdominales sont signalées chez 2,1% (1) des patients et une localisation génitale de l'oedème chez 10,6% (5) patients.

Chez les 35 femmes de la série, il y a une atteinte du visage dans 74,3% (26) des cas avec une atteinte de la langue dans 40% (14) des cas, des lèvres pour 51,1% (24) et des paupières pour 17,1% (6). On note une atteinte ORL pour 20% (7) des cas avec dysphonie pour 8,6% (3), dysphagie pour 5,7% (2) et dyspnée pour 2,9% (1) des

patientes. Des douleurs abdominales sont présentes chez 2,9% (1) et une localisation génitale chez 2,9% (1) des patientes.

L'atteinte des lèvres est retrouvée chez 33 patients dont 24 hommes (73%) et 9 femmes (27%).

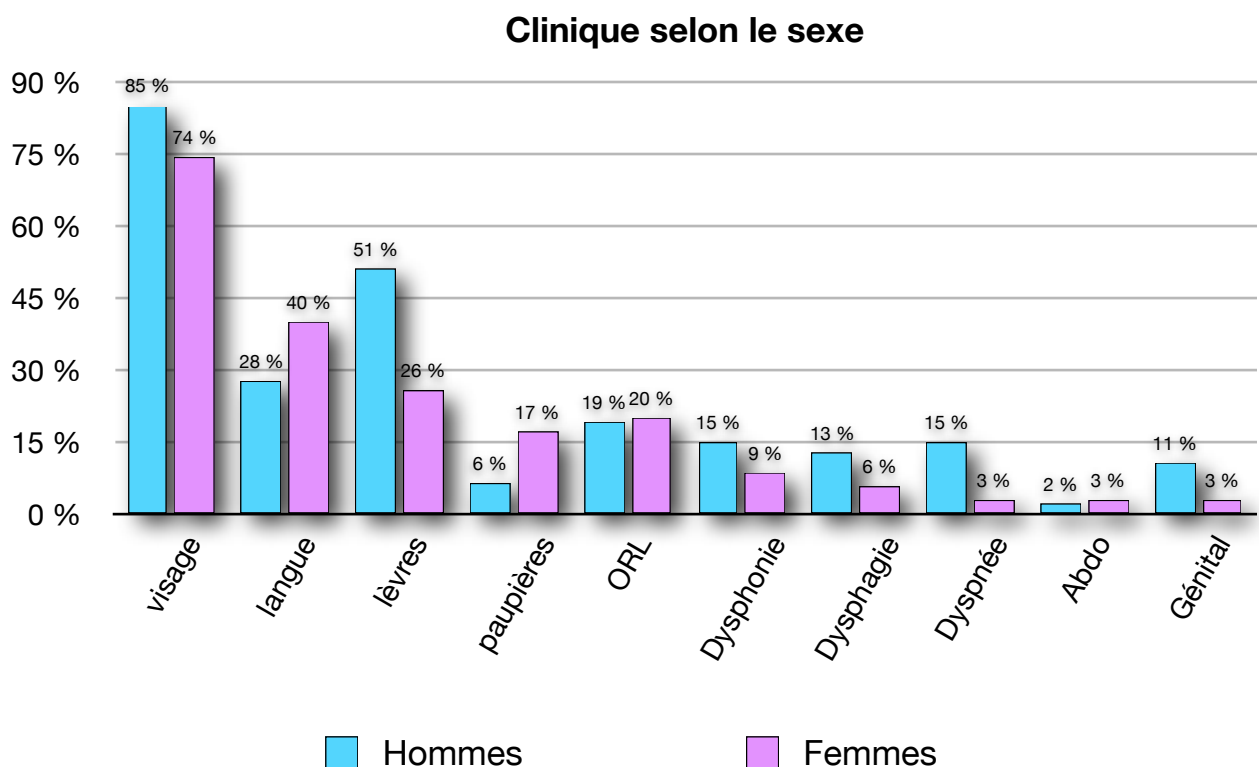
L'atteinte des paupières est retrouvée chez 9 patients dont 3 hommes (33%) et 6 femmes (67%).

L'atteinte de la langue est retrouvée chez 27 patients dont 13 hommes (48%) et 14 femmes (52%).

L'atteinte ORL est retrouvée chez 16 patients dont 9 hommes (56%) et 7 femmes (44%).

Une localisation génitale est retrouvée chez 6 patients, 5 hommes (84%) et 1 femme (16%).

Les deux cas de douleurs abdominales sont retrouvés chez 1 homme et 1 femme.



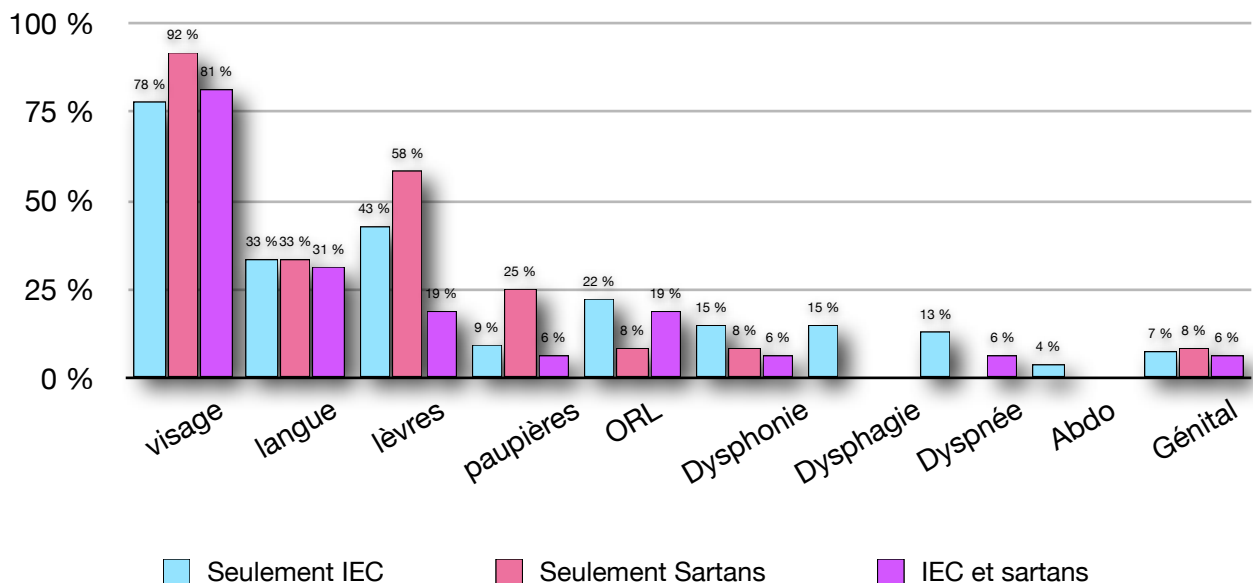
Selon le type de médicament

Chez les patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC (n=54), la fréquence de l'atteinte du visage est de 76%, celle de la langue de 31%, celle des lèvres de 43%, celle des paupières de 9% et celle de la sphère ORL de 22%. Ces symptômes ont provoqué une dysphonie dans 15% des cas, une dysphagie dans 15% également et une dyspnée chez 13% de ces patients. Douleur abdominale et oedème génital sont présents chez respectivement 2 et 7% des patients ayant présenté un oedème seulement sous IEC.

Chez les patients ayant présenté un angioedème uniquement sous sartans (n=12), la fréquence de l'atteinte du visage est de 92%, celle de la langue de 33%, celle des lèvres de 58%, celle des paupières de 25% et celle de la sphère ORL est de 8%. Ces symptômes ont provoqué une dysphonie dans un cas. On ne retrouve pas de symptôme de dysphagie ni de dyspnée dans cette population. Une douleur abdominale est signalée dans un cas sur 12. Il n'y a pas d'angioedème génital rapporté dans cette population de patients ayant présenté un angioedème seulement sous sartans.

Chez les patients ayant présenté un angioedème sous IEC et sous sartans (n=16), la fréquence de l'atteinte du visage est de 81%, celle de la langue de 31%, celle des lèvres de 19%, celle des paupières de 6% et celle de la sphère ORL de 19%. Ces symptômes ont provoqué une dysphonie chez un seul de ces patients. On ne retrouve pas de dysphagie et une dyspnée chez un patient. Aucune douleur abdominale n'est rapportée et un gonflement génital est noté chez un patient ayant présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans.

Clinique selon la classe thérapeutique



Selon l'IMC

Nous avons analysé les signes cliniques en fonction des catégories d'IMC retenues par l'OMS chez les 38 patients pour qui nous disposons des données de poids et de taille au moment du diagnostic.

L'IMC moyen de chaque catégorie de signe clinique décrit précédemment va de 28,1 à 35,3 pour un IMC moyen dans notre population de 30,2.

Le signe clinique où l'IMC moyen des patients l'ayant présenté est le plus élevé (35,3) est celle des signes ORL avec dysphonie (n=5).

Les individus dont l'IMC est inférieur à 25 (n=5) ont présenté un angioedème du visage pour 80% d'entre eux, de la langue pour 40%, des lèvres pour 60% et des paupières pour 40%. On ne retrouve pas de localisation ORL dans ce groupe.

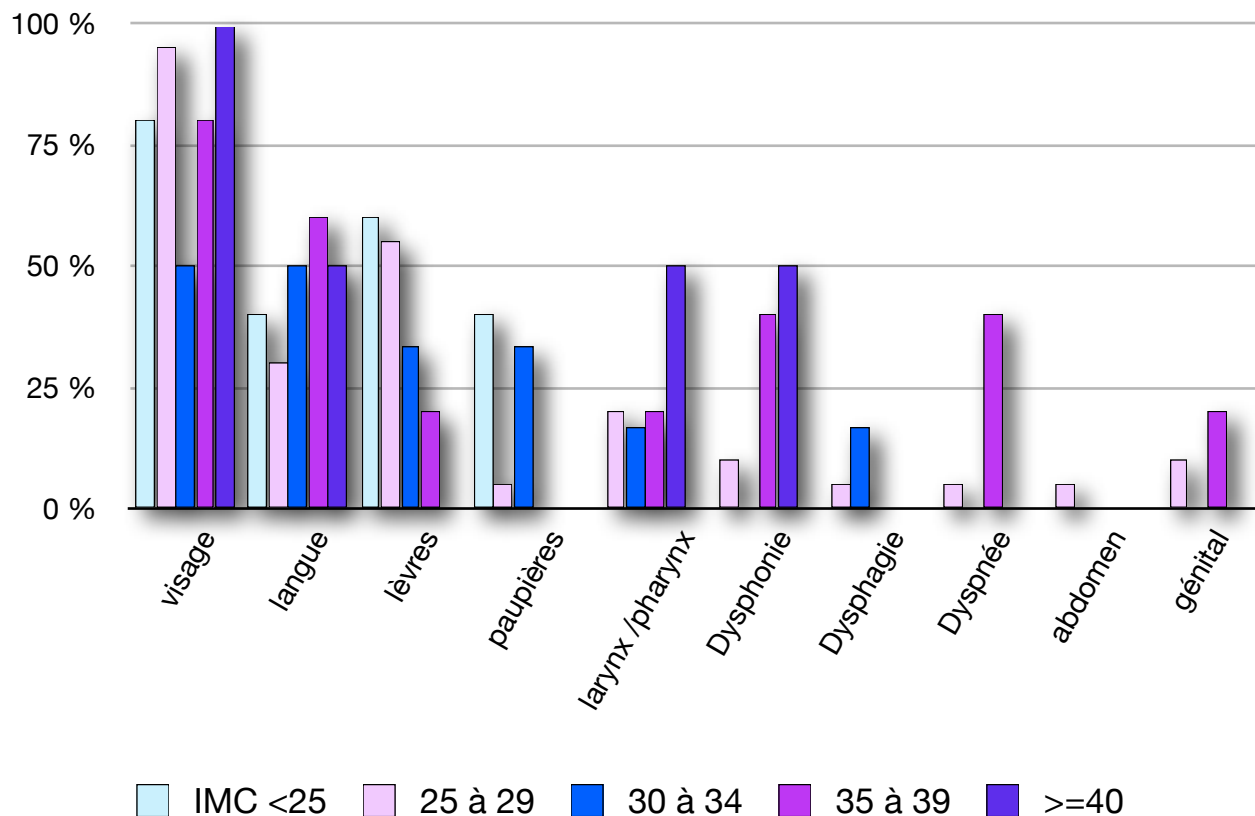
Les individus avec une simple surcharge pondérale (IMC de 25 à 29) (n=20) ont présenté un angioedème du visage pour 95% d'entre eux, de la langue pour 30%, des lèvres pour 55%, des paupières pour 5% et des manifestation ORL pour 20%. La seule observation de douleur abdominale dont le poids est documenté se trouve dans cette catégorie.

Les individus obèses avec un IMC de 30 à 34 (n=6) ont présenté un angioedème du visage pour 50% d'entre eux, de la langue pour 50%, des lèvres pour 33%, des paupières pour 33% et des manifestation ORL pour 17%.

Les individus avec une obésité sévère (IMC de 35 à 39) (n=5) ont présenté un angioedème du visage pour 80% d'entre eux, de la langue pour 60%, des lèvres pour 20% et des manifestations ORL pour 20%. On trouve aussi une observation d'angioedème génital.

Les individus avec une obésité morbide dont l'IMC dépasse 40 (n=2) ont présenté des angioedèmes du visage pour 100% d'entre eux, de la langue pour 50% et des manifestations ORL pour 50%.

Clinique selon les différentes catégories d'IMC



b) Fréquence des crises

La fréquence des crises, chez les patients ayant présenté des symptômes pendant plusieurs mois, est connue et définie pour 15 patients. Les fréquences observées vont de 1 angioedème par jour à 3 crises par an, avec une moyenne de 6,8 fois par mois (+/- 9,3 fois par mois).

c) Heure de survenue

Le moment de survenue est aléatoire pour la plupart des patients, surtout ceux ayant présenté plusieurs crises d'angioedèmes. Néanmoins, chez ceux pour qui les crises se sont répétées au même moment ou pour ceux qui n'ont présenté qu'une seule crise dont l'horaire est connu (n=21), on retrouve une survenue en deuxième partie de nuit, soit entre minuit et 3h du matin chez 15 de ces patients (71%).

d)Urticaire

On note une urticaire associée à l'angioedème chez 14 patients de notre série (17%) tout traitements confondus.

Parmi eux, 10 (71%) font partie du groupe ayant présenté un angioedème seulement sous IEC, 3 (25%) sous sartans et 1 (4%) sous IEC et sartans.

Parmi les patients qui n'ont présenté un angioedème que sous IEC (n=54) l'urticaire est présente chez 10 patients soit 18,5% de cette population.

Parmi les patients qui n'ont présenté un angioedème que sous sartans (n=12) l'urticaire est présente chez 3 patients soit 25% de cette population.

Parmi les patients qui ont présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans (n=16), l'urticaire est présente chez 1 patient soit 6,3% de cette population.

e)Atopie

On note un terrain atopique chez 10 des patients de la série (12%).

Atopie et urticaire sont associés chez 2 patients de la série (2,5%).

6.Traitement des crises

Nous avons pu retrouver le traitement administré en urgence chez 45 patients. Parmi ceux-ci, 29 ont bénéficié d'un traitement associant corticoïdes et anti-histaminiques, 13 ont reçu des corticoïdes uniquement, 2 des anti-histaminiques uniquement et 3 ont reçu de l'adrénaline.

Le nombre de patients ayant reçu au moins des corticoïdes est donc de 32 sur 45 (71%) montrant que le recours à cette thérapeutique est fréquent en cas d'angioedème. La durée moyenne de résolution des symptômes tout traitement confondu est de 25,9 heures (+/- 30,8 heures) avec des extrêmes allant de 30 minutes à 5 jours. La médiane est de 24 heures.

Avec les différents traitements on trouve une durée moyenne de disparition des symptômes de 26,6 heures pour les corticoïdes utilisés seuls et de 28,3 heures pour l'association corticoïdes-anti histaminiques.

7. Biologie

Nous disposons de l'exploration du métabolisme de la bradykinine et du C1 inhibiteur pour 21 patients. Parmi ces patients, on compte 14 femmes (66,5%) et 7 hommes (33,5%).

La moyenne d'âge de la population testée est de 59,3 ans (+/- 11,6 ans).

On retrouve 14 patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC, 3 patients ayant présenté un angioedème uniquement sous sartans et 4 autres ayant présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans.

Les examens biologiques ont été réalisés au minimum un mois après le début des angioedèmes avec un délai moyen de 2 ans. Le délai moyen entre la date de diagnostic où sont arrêtés les IEC ou les sartans et la date de la biologie est de 4,9 mois.

a) Dosage pondéral du C1 inhibiteur

Nous retrouvons une moyenne de 333,8 mg/mL (+/- 60,7 mg/mL) avec des extrêmes allant de 218 à 502 mg/mL. Sept patients sont au dessus de la limite supérieure. Aucun patient ne présente de déficit pondéral en C1 inhibiteur, même minime.

Les moyennes dans les trois groupes de patients selon le ou les médicaments incriminés sont respectivement de 346, 340 et 304 mg/mL.

b) Dosage fonctionnel de l'activité inhibitrice du C1 inhibiteur

Nous retrouvons une moyenne de 26 U/mL (+/- 5,06 U/mL) avec des extrêmes allant de 15,9 à 38,9 U/mL. Chez 6 patients, l'activité inhibitrice est supérieure à la normale. Elle est inférieure chez 1 seul patient mais dont l'activité spécifique du C1 inhibiteur est normale.

Les moyennes dans les trois groupes de patients selon le ou les médicaments incriminés sont respectivement de 26,2, 25,7 et 25,1 U/mL.

c) Dosage fonctionnel de l'activité spécifique du C1 inhibiteur

Nous retrouvons une moyenne de 77,36 U/mg (+/- 5,5 U/mg) avec des extrêmes allant de 67,8 à 87,6 U/mg.

Nous ne retrouvons pas de valeur anormale pour ce dosage.

Les moyennes dans les différents groupes de patients selon le médicament incriminé sont respectivement de 77,4, 73,6 et 82,5 U/mg.

d) Activité kininogénase et pourcentage de l'activité par rapport à la normale

Nous disposons de 19 mesures de l'activité kininogénase.

Nous retrouvons une moyenne globale de 9 nmol/min/mL (+/- 2,8 nmol/min/mL) avec des extrêmes allant de 4,2 à 14,6 nmol/min/mL.

Nous retrouvons une activité moyenne à 132% de la normale dans l'ensemble de l'échantillon. L'activité kininogénase est anormalement élevée chez 11 patients (58%).

Dans le sous groupe de patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC, la moyenne de l'activité est de 153% de la normale. Dans le sous groupe ayant présenté un angioedème uniquement sous sartans elle est de 87,7% et dans le sous groupe ayant présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans, elle est de 102%.

e) L'aminopeptidase P

Elle a pu être dosée chez 11 patients au cours du même bilan que pour les autres paramètres, soit avec un recul minimum d'un mois par rapport à une crise d'angioedème.

Nous observons dans notre série des valeurs allant de 0,74 à 2,45 nmol/mL/min pour une moyenne à 1,6 nmol/mL/min (+/- 0,5 nmol/min/mL). Nous relevons 3 déficits en aminopeptidase P avec 3 valeurs inférieures à la normale basse (0,74; 1,05 et 1,27 nmol/mL/min).

f)La Carboxypeptidase N

Nous disposons du dosage pour 10 patients dont la moyenne de l'activité de la carboxypeptidase N est de 30,9 nmol/min/mL (+/- 5,45 nmol/min/mL) avec des extrêmes allant de 19,8 à 38,7 nmol/min/mL. Nous mettons en évidence 2 mesures anormales à 19,8 et 38,7 nmol/min/mL.

g)Enzyme de conversion de l'angiotensine

Ce dosage a été effectué chez 11 patients. Nous retrouvons une moyenne pour notre série de 26,6 UI/L (+/- 13,6 UI/L) avec des extrêmes allant de 5 à 44 UI/L. Seuls 2 patients présentent un taux d'enzyme de conversion anormalement bas (5 UI/L pour les deux) en dehors de tout traitement par IEC.

Dans le sous groupe de patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC, la concentration moyenne d'enzyme de conversion est de 24,4 UI/L. Dans le sous groupe de patients ayant présenté un angioedème uniquement sous sartans, on trouve une moyenne de 35 UI/L. Enfin, dans le sous groupe de patients ayant présenté un angioedème à la fois sous IEC et sous sartans, cette moyenne est de 29 UI/L.

D.Discussion

Notre étude analyse les caractéristiques d'une série de 82 patients ayant présenté un angioedème sous IEC et/ou sous sartans.

La littérature nous a fourni 7 séries récentes de patients ayant présenté des angioedèmes sous IEC. Elles incluent de 19 à 69 patients et ont été publiées entre 1999 et 2009. A ce jour, aucune étude n'a analysé comparativement les caractéristiques des patients ayant présenté un angioedème sous IEC et celle des patients ayant présenté un angioedème sous sartans.

Nous proposons également une analyse descriptive des marqueurs biologiques du métabolisme de la bradykinine dans les différentes populations.

1.Caractéristiques de la population

a)Age

Notre moyenne d'âge de 63 ans (+/-12 ans) est comparable avec celles des différentes séries publiées.

Bas *et al.* [71] retrouvent une moyenne d'âge plus élevée à 69,5 ans dans une série de 25 patients mais Bluestein *et al.* [106] retrouvent eux une moyenne d'âge de 60,2 ans dans leur série de 50 patients.

Les IEC et les sartans étant des médicaments indiqués dans l'hypertension et dans l'insuffisance cardiaque, il existe donc un biais dans le recrutement des patients, ces deux pathologies étant plus fréquentes avec l'âge.

Il ne semble toutefois pas exister de facteur de risque en rapport avec le vieillissement puisque si la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge [35], le risque de survenue d'angioedème sous IEC ou sous sartan lui ne semble pas augmenter.

b)Sexe

Dans notre série le sexe ratio est de 1,34 avec 47 hommes pour 35 femmes. Les différentes études disponibles font état d'un sexe ratio de 1,75 (12 hommes pour 7 femmes) dans la série française de Ducroix *et al.* [86], 1,46 (38 hommes pour 26 femmes) pour Ciardi *et al.* [93], 1,16 (21 hommes pour 18 femmes) chez Agostoni *et al.* [15]. Seule l'étude de Malde *et al.* fait état d'un sexe ratio de 1,46 en faveur des femmes avec 38 femmes pour 26 hommes [107]. La série de 85 cas de Kostis *et al.* [87] retrouvent également un sexe ratio en faveur des femmes mais ne porte que sur les angioedèmes sous enalapril et pendant une période de 24 semaines après mise en route du traitement.

Ces résultats contradictoires semblent indiquer que le sexe n'entre pas en compte dans le risque de survenue d'angioedème sous IEC ou sous sartans.

c)Poids

Cette donnée n'est disponible dans aucune des séries publiées. L'IMC moyen de notre série est de 30,2 (+/- 5,8)

Dans notre série, 86,8% des patients ont un IMC supérieur à la normale au moment du diagnostic et même 34,2% sont obèses.

Dans un rapport de 2003, l'INSEE donnait pour la population de plus de 65 ans, un IMC moyen de 25 pour les hommes et 26,5 pour les femmes avec une moyenne générale de 25,7 (104) [110].

D'après notre analyse, une surcharge pondérale ou une obésité, quelle que soit son importance, pourrait être un facteur de risque de survenue de complication à type d'angioedème sous IEC ou sous sartans.

d)Co-prescriptions

Cette donnée a également été analysée par Ducroix *et al.* en 2004 dans leur série de 19 cas d'angioedèmes sous IEC. Ils trouvaient une majorité de patients polymédicamentés et seulement un patient sous IEC en monothérapie[86].

De la même manière, nous ne retrouvons que 16 patients (20%) sous IEC ou sartan en monothérapie au moment des crises. Plus de la moitié (53%) des patients de notre série prenaient au moment de leurs angioedèmes, plus de 3 médicaments associés à l'IEC ou au sartan.

Cette analyse souffre néanmoins d'un biais de recrutement lié aux indications des IEC et des sartans et de l'âge de notre population de patients.

L'analyse en détail des différents traitements pris par les patients de notre série ne fait pas ressortir de classe médicamenteuse particulièrement associée à la survenue d'angioedème.

Statines, fibrates, aspirine et autres anti-aggrégants ainsi qu'anti-diabétiques oraux, qui sont dans cet ordre les plus fréquemment rencontrés dans notre série, sont des médicaments classique de la prise en charge du patient à risque cardio-vasculaire, comme les IEC et les sartans.

La lévothyroxine est le quatrième médicament en fréquence dans notre analyse. Ce n'est en revanche pas un des traitements habituels des patients à risque cardio-vasculaires mais on ne la retrouve que dans 17% des angioedèmes de notre série.

A noter qu'aucun de nos patients n'avait ou n'a pris d'inhibiteur de la DPP IV.

2.Présentation clinique

a)Localisation

La localisation préférentielle des angioedème sous IEC ou sous sartans pour le visage est évoquée dans toute les séries disponibles avec des fréquences de 65 à 85% des cas. Nos observations retrouvent cette tendance chez 80% des patients et confirment également la fréquence de l'atteinte des lèvres (40%) et des paupières (11%).

L'atteinte ORL est constatée chez 13% des patients dans la série d'Agostoni *et al.* et va jusqu'à 57% dans celle de Ducroix *et al.* mais il s'agit pour cette dernière d'une petite série de 19 cas. Notre analyse retrouve cette localisation dans 20% des cas, ce qui correspond à la moyenne des études publiées.

Dans notre série, les profils de présentation clinique sont superposables pour les deux sexes avec toutefois quelques particularités.

Les hommes sont plus fréquemment touchés au niveau des lèvres que les femmes (51% vs 25%) avec une différence significative ($p=0,02$).

En effet, parmi les patients ayant présenté une atteinte des lèvres 77% sont des hommes.

Les localisations génitales sont rares (6 cas), plus fréquentes chez les hommes (11% vs 3%) mais de manière non significative ($p=0,18$). Les hommes représentent 84% des patients avec cette localisation.

Nous avons également analysé plus en détail la localisation de l'angioedème en fonction des différentes catégories d'IMC de nos patients.

Nous ne relevons pas de différence significative dans le profil de présentation clinique selon les catégories d'IMC.

Nous notons simplement que les manifestations ORL entraînant des symptômes comme dysphonie, dysphagie ou dyspnée sont absents de la catégorie d'IMC inférieur à 25 (IMC normal pour l'OMS) et plus fréquentes chez les individus en surpoids.

Concernant les différentes classes de médicaments, les signes cliniques sont les mêmes dans les populations de patients ayant présenté un angioedème uniquement sous IEC, uniquement sous sartans ou sous IEC et sous sartans.

b)Urticaire

L'urticaire est associée à l'angioedème dans 17% des cas de notre série. Ces données correspondent à la limite haute des fréquences observées dans la littérature. Agostoni *et al.* trouvent eux aussi une association dans 17% des cas de leur série de 39 patients [15] contre 3% dans celle de Malde *et al.* pour 64 patients [107].

Il n'y a pas de différence significative entre la survenue de l'urticaire selon que l'angioedème soit lié à un IEC ou un sartan ($p=0,7$).

c)Atopie

Un terrain atopique est retrouvé chez 10% des patients de notre série. Ducroix *et al.* en 2004 sur une série de 19 patients le retrouvent chez 25% de leurs patients mais ils y incluent les antécédents de réactions médicamenteuses. Quoi qu'il en soit, le mécanisme non immunologique de survenue des angioedèmes sous IEC ou sous sartans ne fait pas intervenir l'atopie comme facteur de risque. Nos résultats le confirment en montrant une fréquence proche de celle de l'atopie dans la population générale.

d)Délai de survenue

Le délai moyen de survenue de l'angioedème après mise en place du traitement par IEC ou par sartans est de 42 mois (+/- 64 mois) avec des extrêmes allant d'une demie heure à 22 ans. On préfère donc, comme la plupart des auteurs, employer la médiane de ce délai qui est de 18 mois pour notre série.

Les valeurs de la littérature sont comparables avec 21 mois pour Malde *et al.* et 6 mois pour Agostoni *et al.* [15;107].

Si l'on compare les différentes populations de notre étude, on remarque que les moyennes et les médianes du délai de survenue sont différentes selon le sexe et la classe thérapeutique incriminée.

Le délai de survenue est plus long chez les femmes avec une médiane de 24 mois contre 15 mois chez les hommes, mais pas de manière significative aux vues de la taille des échantillons ($p=0,4$).

De même, nous retrouvons un délai de survenue plus long sous IEC avec une médiane de 24 mois contre 12 mois sous sartans, mais de manière non significative ($p=0,06$).

e)Délai diagnostique

Le délai diagnostique est long. Pour Agoastoni *et al.* il a une médiane de 10 mois avec des extrêmes allant de 1 jour à 10 ans [15]. Dans notre série la médiane est sensiblement plus faible avec 6 mois et des valeurs extrêmes comparables allant de 3 semaines à 15 ans. La moyenne du délai diagnostique dans notre série est de 21 mois (+/-39 mois).

3.Traitement des crises et cortico-résistance

Le traitement proposé pour les crises d'angioedème dans notre série était connu pour 45 patients avec pour 71% d'entre eux l'utilisation d'un corticoïde seul ou en association.

Le délai moyen de résolution des symptômes est de 25,9 heures (+/- 30,8 heures) avec une médiane de 24 heures.

L'association d'un anti-histaminique aux corticoïdes n'entraîne pas de réduction du temps de résolution des symptômes.

Pour la plupart des corticoïdes utilisés *per os*, le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures avec une demi-vie de 2 à 4 heures [108].

De telles durées d'évolution font donc remettre en cause l'efficacité et l'usage de cette classe thérapeutique dans le traitement des crises d'angioedème liées à la prise d'IEC ou de sartans.

A l'inverse, de récentes études ont montré l'efficacité presque instantanée des nouvelles classes thérapeutiques comme l'icatibant, un inhibiteur des récepteurs rB2 de la bradykinine, permettant une résolution des symptômes en 15 minutes [81].

4.Biologie de la Bradykinine

Les résultats de l'exploration biologique du C1 inhibiteur et de la bradykinine étaient disponibles pour 21 patients de notre série. Le sexe ratio étant de 2 en faveur des femmes (14 femmes pour 7 hommes).

a)Le C1 inhibiteur

Nous n'avons mis en évidence aucune perturbation, ni dans les analyses quantitatives, ni dans les analyses qualitatives. Ce résultat confirme le diagnostic d'angioedème sous IEC ou sous sartans sans participation annexe du métabolisme du C1 inhibiteur dans notre série.

b) L'activité kininogénase

Cinquante sept pour-cent des patients (11) présentaient une augmentation de leur activité kininogénase par rapport à la borne haute de cette activité dans la population normale.

Si l'on s'intéresse à la moyenne de cette activité dans la population et non plus à la borne supérieure de la norme, on trouve que dans notre population l'activité kininogénase est significativement augmentée ($p=0,0002$).

Cette hypothèse est vérifiée même si l'on considère la moyenne de la population comme étant à 100% de l'activité kininogénase ($p=0,02$).

Ce dosage permet d'évaluer le potentiel de formation de la bradykinine.

Connaissant le rôle de la bradykinine dans le mécanisme des angioedèmes sous IEC ou sous sartans, on comprend qu'une capacité accrue à former de la bradykinine puisse être un facteur de risque de survenue d'un angioedème en cas de diminution de la dégradation de celle-ci, comme au cours d'un traitement par IEC par exemple.

c) Le versant catabolique de la bradykinine

Nous avons pu doser les activités des trois des principales enzymes de dégradation de la bradykinine à distance des crises d'angioedème chez 11 patients.

L'aminopeptidase P était inférieure à la normale pour seulement 3 patients. Cette enzyme tient pourtant un rôle central dans la physiopathologie de l'angioedème sous IEC pour un certain nombre d'auteurs comme Adam *et al.* qui mettent en évidence une liaison entre déficit de l'APP et angioedème sous IEC dans une série de 2002 [60].

Si un déficit en aminopeptidase P constitue un facteur de risque évident de survenue de l'angioedème, notre série démontre en tout cas qu'il n'est pas nécessaire à sa survenue.

La carboxypeptidase N, autre enzyme majeure du catabolisme de la bradykinine, était inférieure à la normale dans une observation et au dessus de la normale dans une autre.

Ceci confirme l'observation de Willemse *et al.* [62] et la moindre influence de cette enzyme sur le catabolisme de la bradykinine, surtout en cas d'inhibition de l'enzyme de conversion.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine était retrouvée basse chez 2 patients de notre série, en dehors de toute médication par IEC.

Là encore, un déficit en enzyme de conversion peut favoriser la survenue d'un angioedème mais ce n'est pas une condition nécessaire aux vues de nos résultats.

Un autre point intéressant est que parmi les patients ayant une activité kininogénase élevée, on retrouve aussi des anomalies du métabolisme de la dégradation de la bradykinine.

Parmi les 3 observations de déficit en aminopeptidase P de notre série, 2 ont une activité kininogénase élevée.

Sur les 2 déficits en carboxypeptidase N, un patient a une activité kininogénase élevée. Enfin, les deux patients avec un déficit en enzyme de conversion de l'angiotensine ont aussi une activité kininogénase élevée.

En fait, un patient cumule même les quatre anomalies avec un déficit combiné en aminopeptidase P, carboxypeptidase N et enzyme de conversion ainsi qu'une activité kininogénase augmentée.

L'analyse dans le détail montre que 3 patients regroupent toutes les anomalies du catabolisme de la bradykinine recensées dans notre étude. Ces 3 patients ont également tous une activité kininogénase élevée.

Tous les dosages n'ont pas été effectués chez tous les patients mais on trouve seulement 2 observations de patients ne présentant aucune anomalie ni sur le versant de la kininoformation, ni sur le versant du catabolisme de la bradykinine.

IV. Conclusion

Notre étude confirme les caractéristiques cliniques des angioedèmes sous IEC avec une atteinte préférentielle du visage et de la langue.

Nous apportons également des arguments selon lesquels les angioedèmes sous sartans se présentent de la même façon et avec la même topographie que les angioedèmes sous IEC.

L'urticaire est associée à l'angioedème dans 17% des cas et ne doit donc pas faire réfuter le diagnostic d'angioedème sous IEC.

Nous démontrons une différence non significative dans les délais de survenue des angioedèmes, plus précoces sous sartans que sous IEC.

Le surpoids défini comme un IMC supérieur à 25 peut être considéré comme un facteur de risque d'angioedème sous IEC ou sous sartans avec une fréquence accrue des atteintes ORL avec l'augmentation de l'IMC.

Concernant le traitement des crises, nous démontrons que quelle que soit la classe thérapeutique incriminée, les corticoïdes et les anti-histaminiques sont inefficaces. Nos résultats sont donc en faveur du caractère cortico-résistant des angioedèmes sous IEC et sous sartans.

Nos résultats confirment le rôle central de la bradykinine dans la physiopathologie des angioedèmes sous IEC et sous sartans.

L'emploi de nouvelles classes thérapeutiques comme les antagonistes des récepteurs de la bradykinine (icatibant) beaucoup plus spécifiques du mécanisme mis en jeu est justifié dans les crises sévères d'angioedème sous IEC ou sous sartans.

Notre analyse de l'anabolisme de la bradykinine nous a permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'activité kininogénase chez une majorité des patients ayant présenté un angioedème sous IEC ou sous sartans.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé de manière significative d'anomalie du versant catabolique de la bradykinine.

L'administration d'un IEC ou d'un sartan diminue le catabolisme de la bradykinine, il est donc logique que chez les individus ayant une grande capacité à en produire, cette inhibition entraîne une accumulation et aboutisse à l'angioedème.

Certains patients sont néanmoins vierges de toute anomalie connue du métabolisme de la bradykinine, il existe donc certainement d'autres voies accessoires non explorées actuellement pour expliquer la survenue ce phénomène.

V. Bibliographie

- [1] Beaudouin E, Morisset M, Kanny G, Moneret-Vautrin D. Angio-oedèmes iatrogènes : particularités cliniques. *La Revue de Médecine Interne*. 2006 Juin;27(Supplement 2):S73-S75.
- [2] Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. *CRIAI*. 2002;23(2):217-232.
- [3] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. Les angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. [cité 2010 Jul 8];In Press, Corrected Proof. Available from: <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.nancy-universite.fr/science/article/B6VMG-508JX0D-3/2/bcae06cd7cf7240c37a23d893720fc11>
- [4] Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842-856.
- [5] Chevrant-Breton J, Mazéas D, Bagot M, Henry M, Goasguen J, Robin JP. [Acquired angioneurotic edema caused by acquired deficiency of C1 esterase inhibitor disclosing lymphoproliferative syndrome. Apropos of a case, review of the literature]. *Ann Dermatol Venereol*. 1982;109(12):1049-1056.
- [6] Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. An IgG autoantibody which inactivates C1⁻ inhibitor. *Nature*. 1986 10;323(6090):722-724.
- [7] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *The Lancet*. 1998 Juin 6;351(9117):1693-1697.
- [8] Wagenaar-Bos IG, Drouet C, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. Functional C1-Inhibitor diagnostics in hereditary angioedema: Assay evaluation and recommendations. *Journal of Immunological Methods*. 2008 Sep 30;338(1-2):14-20.
- [9] Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000 Déc;106(6):1147-1154.
- [10] Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Sep;114(3, Supplement 1):S51-S131.
- [11] Fain, O. 2010. Les angioedèmes bradykiniques acquis. *La Revue de Médecine Interne* 31, no. Supplement 1 (Juin): S32-S34. doi:[10.1016/j.revmed.2010.03.005](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.03.005).
- [12] Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *The American Journal of Medicine*. 2003 Mar;114(4):294-298.

- [13] Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*. 2006 Oct 24;175(9):1065-1070.
- [14] Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler C, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Jan;115(1):179-185.
- [15] Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*. 1999 Oct 15;44(1-2):21-25.
- [16] Leimgruber A. [Widal triad (Asthma-Nasal polyposis-aspirin intolerance): an inflammatory metabolism abnormality]. *Rev Med Suisse*. 2005 Jan 5;1(1):15-8.
- [17] Nygren H, Dahlén G. Complement-dependent histamine release from rat peritoneal mast cells, induced by lipopolysaccharides from *Bacteroides oralis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Veillonella parvula*. *J. Oral Pathol*. 1981 Avr;10(2):87-94.
- [18] Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. *Emerg. Med. Clin. North Am*. 2009 Mai;27(2):243-255.
- [19] Abouzahir A, Chaurin P, Coutant G, Garcin J. Le syndrome de Gleich. Un cas et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2005 Fév;26(2):137-140.
- [20] Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin*. 1996 Avr;14(2):371-9.
- [21] Nittner-Marszalska M, Krasnowska M, Solarewicz-Madejek K, Jedrzejuk D, Szuba A. Melkersson-Rosenthal syndrome: lymphoscintigraphy-documented impairment and restoration of facial lymphatic drainage in the course of disease. *Lymphology*. 2010 Mar;43(1):34-41.
- [22] Wang G, Li C, Gao T. Blepharochalasis: A Rare Condition Misdiagnosed as Recurrent Angioedema. *Arch Dermatol*. 2009 Avr 1;145(4):498-499.
- [23] Lahiri M, Anita Y N Lim. Angioedema and systemic lupus erythematosus--a complementary association? *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Fév;36(2):142-5.
- [24] Rodríguez Trabado A, Riesco Miranda JA, Porcel Carreño S, Rodríguez Martín E, Fletes Peral C, Jiménez Timón S, et al. Angioedema as a single manifestation of carcinoid syndrome in a bronchial carcinoid tumor. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004 Aoû;32(4):235-237.
- [25] Tay Y, Ong B. Cutaneous angiosarcoma presenting as recurrent angio-oedema of the face. *British Journal of Dermatology*. 2000 12;143(6):1346-1348.
- [26] Sollecito TP, DeRossi S, Stewart JCB, Ettlin D, Mowad C. Elephantiasis nostras of the lips : A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Sep;84(3):297-300.
- [27] McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin. Proc*. 1973 Mai;48(5):340-348.

- [28] Guyton and Hall. Le système rénine-angiotensine : son rôle dans le contrôle de la pression et dans l'hypertension. Précis de physiologie médicale, deuxième édition. 2000; partie IV- chapitre 19:221-7
- [29] Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. The American Journal of Cardiology. 2003 Mai 22;91(10, Supplement 1):28-34.
- [30] Böhm M. Angiotensin Receptor Blockers versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Where Do We Stand Now? The American Journal of Cardiology. 2007 Aoû 6;100(3, Supplement 1):S38-S44.
- [31] Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease. Journal of Hypertension. 2006 3;24(Suppl 1):S15-S21.
- [32] Gohlke P, Linz W, Scholkens B, Kuwer I, Bartenbach S, Schnell A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves cardiac function. Role of bradykinin. Hypertension. 1994 Avr 1;23(4):411-418.
- [33] Skrbic R, Igetic R. Seven decades of angiotensin (1939-2009). Peptides. 2009 Oct;30(10): 1945-1950.
- [34] National Prescription Audit PLUS. IMS. Disponible à <http://www.imshealth.com> 2007 top therapeutic Classes by RX. Consulté le 18 août 2010.
- [35] HAS. Note de cadrage sur l'évaluation des traitements antihypertenseurs et leur place dans la stratégie thérapeutique. 2007 Disponible à <http://www.has-santé.fr> Espace Professionnels de Santé, Evaluation Economique. Consulté le 19 août 2010.
- [36] HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations. Actualisation 2005 Juillet 2005;13.
- [37] Solomon SD, Rice MM, A. Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal Function and Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Patients With Chronic Stable Coronary Disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Trial. Circulation. 2006 Juillet 4;114(1):26-31.
- [38] Peng H, Carretero OA, Vuljaj N, Liao T, Motivala A, Peterson EL, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A New Mechanism of Action. Circulation. 2005 Oct 18;112(16): 2436-2445.
- [39] VIDAL 2009. Le Dictionnaire. 85ème édition.
- [40] Wexler RR, Carini DJ, Duncia JV, Johnson AL, Wells GJ, Chiu AT, et al. Rationale for the chemical development of angiotensin II receptor antagonists. Am. J. Hypertens. 1992 Déc;5(12 Pt 2):209S-220S.
- [41] Weber MA. Telmisartan in High-Risk Cardiovascular Patients. The American Journal of Cardiology. 2010 Jan 4;105(1, Supplement 1):36A-43A.

- [42] Xu F, Mao C, Liu Y, Wu L, Xu Z, Zhang L. Losartan Chemistry and Its Effects via AT1 Mechanisms in the Kidney. *Curr Med Chem*. 2009;16(28):3701.
- [43] Chaudhary K, Nistala R, Whaley-Connell A. Is there a future for direct renin inhibitors? *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2010 5;19(5):653-661.
- [44] Sica DA. Direct Renin Inhibition- Commonly Asked Questions. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008 11;10(11):871-875.
- [45] Basile J. Lessons learned from the ONTARGET and TRANSCEND trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2009 8;11(5):371-376.
- [46] Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Fév;109(2):195-209.
- [47] Sharma JN. Hypertension and the bradykinin system. *Current Science Inc*. 2009 5;11(3):178-181.
- [48] Sabroe R, Black A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(2):153-158.
- [49] Regoli D, Nsa Allogho S, Rizzi A, Gobeil FJ. Bradykinin receptors and their antagonists. *European Journal of Pharmacology*. 1998 Mai 1;348(1):1-10.
- [50] Hall JM. Bradykinin receptors. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1997 Jan; 28(1):1-6.
- [51] Regoli D, Calo' G, Rizzi A, Bogoni G, Gobeil F, Campobasso C, et al. Bradykinin receptors and receptor ligands (with special emphasis on vascular receptors). *Regulatory Peptides*. 1996 Aoû 27;65(1):83-89.
- [52] Liu B, Linley JE, Du X, Zhang X, Ooi L, Zhang H, et al. The acute nociceptive signals induced by bradykinin in rat sensory neurons are mediated by inhibition of M-type K⁺ channels and activation of Ca²⁺-activated Cl⁻ channels. *J. Clin. Invest*. 2010 4;120(4):1240-1252.
- [53] Su JB, Houel R, Heloïre F, Barbe F, Beverelli F, Sambin L, et al. Stimulation of Bradykinin B1 Receptors Induces Vasodilation in Conductance and Resistance Coronary Vessels in Conscious Dogs : Comparison With B2 Receptor Stimulation. *Circulation*. 2000 Avr 18;101(15):1848-1853.
- [54] Xu J, Carretero OA, Sun Y, Shesely EG, Rhaleb N, Liu Y, et al. Role of the B1 Kinin Receptor in the Regulation of Cardiac Function and Remodeling After Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2005 Avr 1;45(4):747-753.
- [55] Shima C, Majima M, Katori M. A Stable Metabolite, Arg-Pro-Pro-Gly-Phe, of Bradykinin in the Degradation Pathway in Human Plasma. *Jpn.J.Pharmacol*. 1992;60(2):111-119.
- [56] Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Associated Angioedema Is Characterized by a Slower Degradation of des-Arginine⁹-Bradykinin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Oct 1;303(1):232-237.

- [57] Kim K, Kumar S, Simmons WH, Brown NJ. Inhibition of Aminopeptidase P Potentiates Wheal Response to Bradykinin in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Treated Humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000 Jan 1;292(1):295-298.
- [58] Lefebvre J, Murphey LJ, Hartert TV, Jiao Shan R, Simmons WH, Brown NJ. Dipeptidyl Peptidase IV Activity in Patients With ACE-Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension*. 2002 Fév 1;39(2):460-464.
- [59] Prechel MM, A T Orawski, L L Maggiora, W H Simmons. Effect of a new aminopeptidase P inhibitor, apstatin, on bradykinin degradation in the rat lung. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Déc; 275(3):1136-42.
- [60] Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *The Lancet*. 2002 Juin 15;359(9323):2088-2089.
- [61] Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clinical & Experimental Allergy [Internet]*. 2009 7
- [62] Willemse JL, Chen D, Hendriks DF. Major carboxypeptidase N deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 2008 Mar;389(1-2):181-182.
- [63] Coats AJS. Omapatrilat- the story of Overture and Octave. *International Journal of Cardiology*. 2002 Nov;86(1):1-4.
- [64] Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: New developments. *Current Science Inc*. 2003 7;5(4):346-352.
- [65] Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan Increases Bradykinin Levels in Hypertensive Humans. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):315-320.
- [66] Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010 2;12(8):648-658.
- [67] Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl Peptidase IV in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Angioedema. *Hypertension*. 2008 Jan 1;51(1):141-147.
- [68] 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 1;54(3):516-523.
- [69] Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *British Journal of Dermatology*. 2001;144(4):708-714.
- [70] Bas M, Kirchhartz N, Hochfeld J, Tüllmann C, Kumpf S, Suvorava T, et al. Potential role of vasomotor effects of fibrinogen in bradykinin-induced angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Avr;121(4):969-975.e2.

- [71] Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Fév;59(2):233-238.
- [72] Roberts JR, Wuerz RC. Clinical characteristics of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Annals of Emergency Medicine*. 1991 Mai;20(5):555-558.
- [73] Elinav E, Rabinowitz Y, Lorberbaum M, Nisanewitz V. Episodic macroglossia as the sole manifestation of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):223-224.
- [74] McCabe J, Stork C, Mailloux D, Su M. Penile angioedema associated with the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Mar 1;65(5):420-421.
- [75] Byrne TJ, D D Douglas, M E Landis, J P Heppell. Isolated visceral angioedema: an underdiagnosed complication of ACE inhibitors? *Mayo Clin Proc*. 2000 Nov;75(11):1201-4.
- [76] Schmidt TD, McGrath KM. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Angioedema of the Intestine:: A Case Report and Review of the Literature. *American Journal of the Medical Sciences*. 324(2):106-108, August 2002.
- [77] Oike Y, Ogata Y, Higashi D, Matsumura T, Numata Y. Fatal Angioedema Associated with Enalapril. *Intern. Med*. 1993;32(4):308-310.
- [78] Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Canadian Journal of Anesthesia / Journal canadien d'anesthésie*. 2006 Oct 1;53(10):994-1003.
- [79] Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2001 Sep;110(9):834-840.
- [80] Starr JC, George W Brasher, Arundhati Rao, Delma Posey. Erythema marginatum and hereditary angioedema. *South Med J*. 2004 Oct;97(10):948-50.
- [81] Schmidt PW, Hirschl MM, Trautinger F. Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. [cité 2010 Jul 31];In Press, Corrected Proof. Available from: <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.nancy-universite.fr/science/article/B6WM8-509SDGP-1/2/68849fac5ef8dbad37ba43464bf34188>
- [82] 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. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. [cité 2010 Mai 20];In Press, Corrected Proof. Available from: <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.nancy-universite.fr/science/article/B6WB0-500Y5B2-1/2/7bb2d3e4cc25ac123825b87596c31b21>
- [83] Nielsen EW, Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 1;50(1):120-122.

- [84] Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996 Jul;60(1):8-13.
- [85] Gainer JV, Nadeau JH, Ryder D, Brown NJ. Increased sensitivity to bradykinin among African Americans, , , *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1996 Aoû;98(2):283-287.
- [86] Ducroix J-, Outurquin S, Benabes-Jezraoui B, Gras V, Chaby G, Strunski V, et al. Angio-oedèmes et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : à propos de 19 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 2004 Juillet;25(7):501-506.
- [87] 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 Juillet 25;165(14):1637-1642.
- [88] Bas M, Hoffmann TK, Tiemann B, Dao VT, Bantis C, Balz V, et al. Potential genetic risk factors in angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced angio-oedema. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010;69(2):179-186.
- [89] Duan QL, Nikpoor B, Dubé M, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, et al. A Variant in XPNPEP2 Is Associated with Angioedema Induced by Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors. *The American Journal of Human Genetics.* 2005 Oct;77(4):617-626.
- [90] Woodard-Grice AV, Lucisano AC, Byrd JB, Stone ER, Simmons WH, Brown NJ. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010 Sep;20(9):532-536.
- [91] Vleeming W, J G van Amsterdam, B H Stricker, D J de Wildt. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998 Mar;18(3):171-88.
- [92] Bouillet L. Les angioedèmes bradykiniques (AO) : définition clinique. Fiche de travail CHU Grenoble. 2010 Mar.3:1.
- [93] 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 Avr 26;164(8):910-913.
- [94] Brown NJ, M Snowden, M R Griffin. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor--associated angioedema. *JAMA.* 1997 Juillet 16;278(3):232-3.
- [95] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- [96] Borazan A, Ustun H, Yilmaz A. Angioedema induced by angiotensin II blocker telmisartan. *Allergy.* 2003 5;58(5):454-454.
- [97] Howes LG, Diane Tran. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf.* 2002;25(2):73-6.

- [98] Abdi R, Victor M Dong, Cynthia J Lee, K Adu Ntoso. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002;22(9):1173-5.
- [99] Slater EE, D D Merrill, H A Guess, P J Royslance, W D Cooper, W H Inman. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA*. 1988;260(7):967-70.
- [100] Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD. Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Mai 2;294(6580):1119-1120.
- [101] Israili ZH, W D Hall. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117(3):234-42.
- [102] Blais C, Rouleau J, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg⁹-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology*. 1999 Sep;43(2-3):293-302.
- [103] Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P, Foretia D, McAlexander L, Sinha T, et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Aoû;120(2):403-408.
- [104] Tan Y, Hutchison FN, Jaffa AA. Mechanisms of angiotensin II-induced expression of B2 kinin receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Mar 1;286(3):H926-932.
- [105] Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Andrejak M, Massy ZA. Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). *Néphrologie & Thérapeutique*. 2007 Juin;3(3):89-95.
- [106] Bluestein HM, Todd A Hoover, Aleena Suryadevara Banerji, Carlos A Camargo, Avner Reshef, Paul Herscu. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Déc;103(6):502-7.
- [107] Malde B, Jane Regalado, Paul A Greenberger. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Jan;98(1):57-63.
- [108] VIDAL
- [109] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2008 3;358(15):1547-1559.
- [110] Saint Pol (de) T. Insee - Conditions de vie-Société - L'obésité en France. [Internet]. www.insee.fr. 2007 Fév [cité 2010 Aug 1]; Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1123

Annexes

- Liste des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion disponibles en France
- Liste des Sartans disponibles en France
- Liste des associations médicamenteuses contenant des IEC ou des Sartans disponibles en France
- Référence des effets secondaires des IEC publiés dans la base de données Thériaque
- Référence des effets secondaires des sartans publiés dans la base de données Thériaque
- Iconographie

Liste de IEC disponibles sur le marché français en 2009 (Source HAS)

bénazipril	BRIEM, CIBACENE	5 à 10 mg/ jour (max 20 mg/jour)	7,5	0,37	10,25
bénazipril	Génériques	5 à 10 mg/ jour (max 20 mg/jour)	7,5	0,29	8,17
captopril	CAPTOLANE, LOPRIL, Génériques	25 à 150 mg/ jour en 2 ou 3 prises (max 150 mg)	50	0,42	11,73
captopril	Génériques	25 à 150 mg/ jour en 2 ou 3 prises (max 150 mg)	50	0,29	8,25
cilazapril	JUSTOR	1 à 2,5 mg (max 5 mg / jour)	2,5	0,68	19,14
énalapril	RENITEC	2,5 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	10	0,24	6,63
énalapril	Génériques	2,5 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	10	0,21	5,97
fosinopril	FOZITEC	10 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	15	0,43	11,92
fosinopril	Génériques	10 mg à 20 mg/ jour (max 40 mg)	15	0,28	7,90
imidapril	TANATRIL	2,5 à 10 mg / jour (max 20 mg)	10	0,42	11,70
lisinopril	PRINIVIL, ZESTRIL et G	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,27	7,64
lisinopril	ZESTRIL et G	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,31	8,63
lisinopril	Génériques	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	10	0,19	5,36
moexipril	MOEX,	3,75 à 15 mg/ jour	15	0,52	14,56
périndopril	COVERSYL	2 à 4 mg/ jour	4	0,63	17,53
quinalapril	ACUITEL	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,36	10,07
quinalapril	KOREC	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,40	11,33
quinalapril	Génériques	5 à 20 mg / jour (max 40 mg/ jour)	15	0,25	7,04
ramipril	TRIA TEC et G	1,25 à 10 mg/ jour (max 10 mg)	2,5	0,44	12,34
ramipril	Génériques	1,25 à 10 mg/ jour (max 10 mg)	2,5	0,28	7,79
trandolapril	ODRIK, GOPTEN	2 mg (max 4 mg)	2	0,46	12,81
trandolapril	Génériques	2 mg (max 4 mg)	2	0,28	7,94
zofénopril	ZOFENIL, TEOULA (NC)	7,5 à 30 mg/ jour (max 60 mg)	30	0,54	15,17

Liste des Sartans disponibles sur le marché français en 2009 (source HAS)

candésartan	ATACAND, KENZEN	4 à 32 mg/ jour	8	0,68	18,93
eprosartan	TEVETEN	600 mg en deux prises	600	0,66	18,43
irbésartan	APROVEL	75 à 150 mg/ jour (max 320 mg/ jour)	150	0,68	19,16
losartan	COZAAR et G	50 mg (max 100 mg)	50	0,65	18,16
olmésartan	ALTEIS, OLMETEC	10 à 40 mg / jour	20	0,70	19,58
telmisartan	MICARDIS, PRITOR	20 à 80 mg/ jour	40	0,64	17,93
valsartan	NISIS, TAREG	40 à 80 mg/ jour (max 320 mg/ jour)	80	0,70	19,67

Liste des associations médicamenteuses comprenant un IEC ou un Sartan disponibles sur le marché français en 2009 (source HAS)

Antagoniste de l'angiotensine II (sartans) + Diurétique	candésartan 8 / 16 mg HCTZ 12,5 mg	COKENZEN, HYTACAND
	éprosartan 600 mg HCTZ 12,5 mg	COTEVETEN
	irbésartan 150 / 300 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	COAPROVEL
	losartan 50 / 100 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	FORTZAAR, HYZAAR
	olmésartan 20 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	ALTEISDUO, COOLMETEC
	telmisartan 40 / 80 mg HCTZ 12,5 / 25 mg :	MICARDISPLUS, PRITORPLUS
	valsartan 80 / 160 mg HCTZ 12,5 / 25 mg	COTAREG, NISISCO
Antagoniste de l'angiotensine II (sartans) + ICa	valsartan 80 / 160 mg amlodipine 5 / 10 mg	EXFORGE
	olmésartan 20 / 40 mg amlodipine 5 / 10 mg	AXELER, SEVIKAR
IEC + ICa	trandolapril 2 mg vérapamil 180 mg	TARKA LP ; OKADRIK LP
	énalapril 20 mg lécanidipine 10 mg	LERCAPRESS, ZANEXTRA
IEC + Diurétique	bénazépril 10mg + HCTZ 12,5mg	BRIAZIDE, CIBADREX
	captopril 50mg+ HCTZ 25,0mg	CAPTEA, ECAZIDE et G
	énalapril 20mg+ HCTZ 12,5mg	CO-RENITEC et G
	fosinopril 20mg + HCTZ 12,5mg	FOZIRETIC
	lisinopril 20mg + diHCTZ 12,5mg	PRINZIDE, ZESTORETIC et G
	périntopril 2 mg / 4mg + indapamide 0,625 mg/1,25mg	PRETERAX, BIPRETERAX
	quinapril 20mg + HCTZ 12,5mg	ACUILIX, KORETIC et G
ramipril 5 mg + HCTZ 12,5 mg	COTRIATEC	
zofénopril 30 mg + HCTZ 12,5 mg	ZOFENILDUO	

Effets indésirables des IEC (source Thériaque)

TROUBLES DE L'ETAT GENERAL (1 fiche)

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (1 fiche)
APHASIE (1 fiche)
ARTHRALGIE (1 fiche)
ARTHRITE (1 fiche)
ASTHENIE (1 fiche)
BOUFFEE VASOMOTRICE (1 fiche)
CEPHALEE (1 fiche)
CONFUSION MENTALE (1 fiche)
CRAMPE MUSCULAIRE (1 fiche)
DECES / MORTALITE (1 fiche)
DESORIENTATION SPATIO-TEMPORELLE (1 fiche)
DOULEUR / OPPRESSION THORACIQUE (1 fiche)
DOULEUR DES EXTREMITES (1 fiche)
EQUILIBRE TROUBLE (1 fiche)
FAIBLESSE MUSCULAIRE (1 fiche)
FIEVRE (1 fiche)
MALAISE / LIPOTHYMIE (1 fiche)
MEMOIRE TROUBLE (1 fiche)
MYALGIE (1 fiche)
NEUROPATHIE PERIPHERIQUE (1 fiche)
OEDEME PERIPHERIQUE (1 fiche)
PARESTHESIE (1 fiche)
SENSATION EBRIEUSE (1 fiche)
SOMMEIL TROUBLE (1 fiche)
SOMNOLENCE DIURNE (1 fiche)
SYNCOPE (1 fiche)
TREMBLEMENT (1 fiche)
VERTIGE / ETOURDISSEMENT (1 fiche)

TROUBLES MENTAUX ET DU COMPORTEMENT (1 fiche)

AGITATION (1 fiche)
CAUCHEMAR (1 fiche)
CONFUSION MENTALE (1 fiche)
CONSCIENCE TROUBLE (1 fiche)
DEPRESSION (1 fiche)
HUMEUR TROUBLE (1 fiche)
INSOMNIE (1 fiche)
MEMOIRE TROUBLE (1 fiche)
NERVOSITE (1 fiche)
SOMMEIL TROUBLE (1 fiche)
SOMNOLENCE DIURNE (1 fiche)
TROUBLE ONIRIQUE (1 fiche)

TROUBLES DE LA PEAU ET DES

APPENDICES (1 fiche)

ALOPECIE (1 fiche)
DERMATITE (1 fiche)
ECCHYMOSES (1 fiche)
ERUPTION CUTANEE (1 fiche)
ERUPTION MACULO-PAPULEUSE (1 fiche)
ERYTHEME (1 fiche)
ERYTHEME POLYMORPHE (1 fiche)
ERYTHRODERMIE / DERMATITE EXFOLIATIVE (1 fiche)
EXANTHEME (1 fiche)
HYPERSUDATION (1 fiche)
IRRITATION CUTANEE (1 fiche)
LICHEN (1 fiche)
LYELL SYNDROME (1 fiche)
MANIFESTATION CUTANEE (1 fiche)
NECROSE CUTANEE (1 fiche)
PHOTOSENSIBILISATION MEDICAMENTEUSE (1 fiche)
PRURIT (1 fiche)
PSORIASIS (1 fiche)
REACTION ALLERGIQUE (1 fiche)
STEVENS JOHNSON SYNDROME (1 fiche)
TOXIDERMIE BULLEUSE / PEMPHIGUS (1 fiche)
URTICAIRE (1 fiche)

TROUBLES DU SYSTEME IMMUNITAIRE (1 fiche)

ANAPHYLAXIE (1 fiche)
ANGIOEDEME INTESTINAL (1 fiche)
DOULEUR ABDOMINALE (1 fiche)
LANGUE OEDEME (1 fiche)
MALADIE AUTOIMMUNE (1 fiche)
NAUSEE VOMISSEMENT (1 fiche)
OEDEME (1 fiche)
OEDEME CUTANE (1 fiche)
OEDEME DE LA MUQUEUSE BUCCALE (1 fiche)
OEDEME DE QUINCKE / ANGIOEDEME (1 fiche)
OEDEME FACIAL (1 fiche)
OEDEME LARYNGE AIGU (1 fiche)
OEDEME PERIPHERIQUE (1 fiche)
REACTION ALLERGIQUE (1 fiche)

TROUBLES SYSTEMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE (1 fiche)

HEMOLYSE (1 fiche)
LYMPHADENOPATHIE (1 fiche)
MALADIE AUTOIMMUNE (1 fiche)

TROUBLES DES ORGANES DES SENS (1 fiche)

ACOUPHENE / BOURDONNEMENT

D'OREILLE (1 fiche)

DOULEUR AURICULAIRE / OTALGIE (1 fiche)
DYSGUEUSIE (1 fiche)
EQUILIBRE TROUBLE (1 fiche)
ODORAT TROUBLE (1 fiche)
VERTIGE / ETOURDISSEMENT (1 fiche)
VISION ALTERATION (1 fiche)
VISION FLOUE (1 fiche)

TROUBLES AFFECTANT PLUSIEURS

ORGANES (1 fiche)

ARTHRALGIE (1 fiche)
ARTHRITE (1 fiche)
ERUPTION CUTANEE (1 fiche)
FIEVRE (1 fiche)
MANIFESTATION CUTANEE (1 fiche)
MYALGIE (1 fiche)
PHOTOSENSIBILISATION MEDICAMENTEUSE (1 fiche)
VASCULARITE (1 fiche)

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES (1 fiche)

ARTHRITE (1 fiche)
MYALGIE (1 fiche)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX (1 fiche)

ANOREXIE (1 fiche)
CONSTIPATION (1 fiche)
DIARRHEE (1 fiche)
DISTENSION ABDOMINALE (1 fiche)
DOULEUR ABDOMINALE (1 fiche)
DYSGUEUSIE (1 fiche)
DYSPEPSIE (1 fiche)
DYSPHAGIE / DEGLUTITION DIFFICULTE (1 fiche)
EPIGASTRALGIE (1 fiche)
FLATULENCE / METEORISME (1 fiche)
GASTRALGIE (1 fiche)
GASTRITE (1 fiche)
GLOSSITE (1 fiche)
ILEUS PARALYTIQUE (1 fiche)
INFLAMMATION BUCCO OESOPHAGIENNE (1 fiche)
LANGUE ALTERATION (1 fiche)
LANGUE OEDEME (1 fiche)
NAUSEE VOMISSEMENT (1 fiche)
OCCLUSION INTESTINALE (1 fiche)
OEDEME (1 fiche)
SECHERESSE BUCCALE (1 fiche)
STOMATITE (1 fiche)
ULCERATION BUCCALE (1 fiche)
ULCERATION DUODENALE (1 fiche)
ULCERATION GASTRIQUE (1 fiche)

TROUBLES HEPATO-BILIAIRES (1 fiche)

ATTEINTE HEPATIQUE (1 fiche)
CHOLESTASE (1 fiche)
CYTOLYSE HEPATIQUE (1 fiche)
HEPATITE (1 fiche)
ICTERE (1 fiche)
INSUFFISANCE HEPATIQUE (1 fiche)
NECROSE HEPATIQUE (1 fiche)

TROUBLES PANCREATIQUES (1 fiche)

PANCREATITE AIGUE (1 fiche)

TROUBLES METABOLISME ET NUTRITION (1 fiche)

APPETIT PERTE (1 fiche)
GOUTTE (1 fiche)
PRISE PONDERALE (1 fiche)

TROUBLES RENAUX ET GENITO-URINAIRES (2 fiches)

ANURIE (1 fiche)
ATTEINTE GENITO-URINAIRE (1 fiche)
ATTEINTE RENALE (1 fiche)
ERECTION TROUBLE (1 fiche)
GLOMERULONEPHRITE (1 fiche)
GYNECOMASTIE (1 fiche)
IMPUISSANCE (1 fiche)
INSUFFISANCE RENALE AIGUE (1 fiche)
INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE (1 fiche)
MICTION TROUBLE (1 fiche)
NEPHRITE INTERSTITIELLE (1 fiche)
NYCTURIE (1 fiche)
OLIGURIE (1 fiche)
POLYURIE (1 fiche)
SYNDROME NEPHROTIQUE (1 fiche)
TROUBLE SEXUEL (1 fiche)

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES (1 fiche)

ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (1 fiche)
ANGOR (1 fiche)
ARRET CARDIAQUE (1 fiche)
ARYTHMIE (1 fiche)
BLOC AURICULO VENTRICULAIRE (1 fiche)
BOUFFEE VASOMOTRICE (1 fiche)
BRADYCARDIE (1 fiche)
CHOC CARDIOGENIQUE (1 fiche)
CONDUCTION TROUBLE (1 fiche)
DOULEUR / OPPRESSION THORACIQUE (1 fiche)
FIBRILLATION AURICULAIRE (1 fiche)
FLUSH (1 fiche)
HEMORRAGIE CEREBRALE (1 fiche)
HYPERTENSION ARTERIELLE (1 fiche)
HYPOTENSION ARTERIELLE (1 fiche)
HYPOTENSION ARTERIELLE ORTHOSTATIQUE (1 fiche)
INFARCTUS DU MYOCARDE (1 fiche)
ISCHEMIE (1 fiche)
PALEUR (1 fiche)
PALPITATIONS (1 fiche)
RAYNAUD SYNDROME (1 fiche)
SAIGNEMENT / HEMORRAGIE (1 fiche)
SYNCOPE (1 fiche)
TACHYCARDIE (1 fiche)
TROUBLE VASCULAIRE PERIPHERIQUE (1 fiche)
VASCULARITE (1 fiche)
VERTIGE / ETOURDISSEMENT (1 fiche)

TROUBLES RESPIRATOIRES (1 fiche)

ALVEOLITE PULMONAIRE (1 fiche)
ATTEINTE PULMONAIRE (1 fiche)
BRONCHITE (1 fiche)
BRONCHOSPASME / ASTHME (1 fiche)
DOULEUR PHARYNGOLARYNGEE (1 fiche)
DYSPNEE (1 fiche)
EPISTAXIS (1 fiche)
GLOSSITE (1 fiche)
GORGE IRRITATION (1 fiche)
INFILTRAT PULMONAIRE (1 fiche)
LARYNGITE (1 fiche)
PNEUMONIE (1 fiche)
PNEUMOPATHIE (1 fiche)
REACTION ALLERGIQUE (1 fiche)
RHINITE (1 fiche)
RHINORRHEE (1 fiche)
SINUSITE (1 fiche)
TIMBRE DE LA VOIX MODIFICATION (1 fiche)
TOUX (1 fiche)
TRACHEITE (1 fiche)

Effets indésirables des Sartans (source Thériaque)

TROUBLES DE L'ETAT GENERAL (1 fiche)

[ANOREXIE \(1 fiche\)](#)
[ARTHRALGIE \(1 fiche\)](#)
[ASTHENIE \(1 fiche\)](#)
[CEPHALEE \(1 fiche\)](#)
[CONSCIENCE TROUBLE \(1 fiche\)](#)
[DORSALGIE \(1 fiche\)](#)
[DYSGUEUSIE \(1 fiche\)](#)
[ERUPTION CUTANEE \(1 fiche\)](#)
[FIEVRE \(1 fiche\)](#)
[HYPOESTHESIE \(1 fiche\)](#)
[HYPOTENSION ARTERIELLE \(1 fiche\)](#)
[HYPOTENSION ARTERIELLE ORTHOSTATIQUE \(1 fiche\)](#)
[INSOMNIE \(1 fiche\)](#)
[LETHARGIE \(1 fiche\)](#)
[MALAISE / LIPOTHYMIE \(1 fiche\)](#)
[MYALGIE \(1 fiche\)](#)
[NERVOSITE \(1 fiche\)](#)
[NEUROPATHIE PERIPHERIQUE \(1 fiche\)](#)
[OEDEME \(1 fiche\)](#)
[PARESTHESIE \(1 fiche\)](#)
[SOMMEIL TROUBLE \(1 fiche\)](#)
[SOMNOLENCE DIURNE \(1 fiche\)](#)
[SYNCOPE \(1 fiche\)](#)
[TREMBLEMENT \(1 fiche\)](#)
[VERTIGE / ETOURDISSEMENT \(1 fiche\)](#)

TROUBLES DU SYSTEME IMMUNITAIRE (1 fiche)

[ALOPECIE \(1 fiche\)](#)
[ANAPHYLAXIE \(1 fiche\)](#)
[BOUFFEE VASOMOTRICE \(1 fiche\)](#)
[DERMATITE \(1 fiche\)](#)
[ECZEMA \(1 fiche\)](#)
[ERUPTION CUTANEE \(1 fiche\)](#)
[ERYTHEME \(1 fiche\)](#)
[EXANTHEME \(1 fiche\)](#)
[HYPERSDATION \(1 fiche\)](#)
[MALADIE SERIQUE \(1 fiche\)](#)
[OEDEME CUTANE \(1 fiche\)](#)
[OEDEME DE QUINCKE / ANGIOEDEME \(1 fiche\)](#)
[OEDEME FACIAL \(1 fiche\)](#)
[OEDEME LARYNGE AIGU \(1 fiche\)](#)
[PHOTOSENSIBILISATION MEDICAMENTEUSE \(1 fiche\)](#)
[PRURIT \(1 fiche\)](#)
[PURPURA \(1 fiche\)](#)
[REACTION ALLERGIQUE \(1 fiche\)](#)
[SECHERESSE CUTANEE \(1 fiche\)](#)
[URTICAIRE \(1 fiche\)](#)
[VASCULARITE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES (2 fiches)

[ARTHRALGIE \(1 fiche\)](#)
[ARTHRITE \(2 fiches\)](#)
[ARTHROPATHIE \(2 fiches\)](#)
[CRAMPE MUSCULAIRE \(1 fiche\)](#)
[DORSALGIE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR DES EXTREMITES \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR OSSEUSE \(1 fiche\)](#)
[FAIBLESSE MUSCULAIRE \(1 fiche\)](#)
[MYALGIE \(1 fiche\)](#)
[RAIDEUR MUSCULAIRE \(1 fiche\)](#)
[RHABDOMYOLYSE \(1 fiche\)](#)
[SCIATIQUE \(1 fiche\)](#)
[TENDINOPATHIE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX (1 fiche)

[CONSTIPATION \(1 fiche\)](#)
[DIARRHEE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR ABDOMINALE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR DENTAIRE \(1 fiche\)](#)
[DYSPEPSIE \(1 fiche\)](#)
[ENTERITE \(1 fiche\)](#)
[EPIGASTRALGIE \(1 fiche\)](#)
[FLATULENCE / METEORISME \(1 fiche\)](#)
[GASTRALGIE \(1 fiche\)](#)
[GASTRITE \(1 fiche\)](#)
[NAUSEE VOMISSEMENT \(1 fiche\)](#)
[PANCREATITE AIGUE \(1 fiche\)](#)
[PYROSIS \(1 fiche\)](#)
[SECHERESSE BUCCALE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES HEPATO-BILIAIRES (1 fiche)

[ATTEINTE HEPATIQUE \(1 fiche\)](#)
[HEPATITE \(1 fiche\)](#)
[INSUFFISANCE HEPATIQUE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES RENAUX ET GENITO-URINAIRES (1 fiche)

[ATTEINTE RENALE \(1 fiche\)](#)
[CYSTITIS \(1 fiche\)](#)
[INFECTION URINAIRE \(1 fiche\)](#)
[INSUFFISANCE RENALE AIGUE \(1 fiche\)](#)
[INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE \(1 fiche\)](#)
[NYCTURIE \(1 fiche\)](#)
[POLLAKIURIE \(1 fiche\)](#)
[POLYURIE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES (2 fiches)

[ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL \(1 fiche\)](#)
[ANGOR \(1 fiche\)](#)
[ARYTHMIE \(2 fiches\)](#)
[BLOC AURICULO VENTRICULAIRE \(1 fiche\)](#)
[BRADYCARDIE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR / OPPRESSION THORACIQUE \(2 fiches\)](#)
[FIBRILLATION AURICULAIRE \(1 fiche\)](#)
[FIBRILLATION VENTRICULAIRE \(1 fiche\)](#)
[HYPOTENSION ARTERIELLE \(1 fiche\)](#)
[HYPOTENSION ARTERIELLE ORTHOSTATIQUE \(1 fiche\)](#)
[INFARCTUS DU MYOCARDE \(1 fiche\)](#)
[INSUFFISANCE CARDIAQUE \(1 fiche\)](#)
[PALPITATIONS \(1 fiche\)](#)
[TACHYCARDIE \(1 fiche\)](#)

TROUBLES RESPIRATOIRES (2 fiches)

[ATTEINTE PULMONAIRE \(1 fiche\)](#)
[BRONCHITE \(2 fiches\)](#)
[CONGESTION NASALE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR / OPPRESSION THORACIQUE \(1 fiche\)](#)
[DOULEUR PHARYNGOLARYNGEE \(1 fiche\)](#)
[DYSPNEE \(2 fiches\)](#)
[EPISTAXIS \(2 fiches\)](#)
[INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES \(2 fiches\)](#)
[LARYNGITE \(1 fiche\)](#)
[OEDEME PULMONAIRE \(1 fiche\)](#)
[PHARYNGITE \(2 fiches\)](#)
[PNEUMONIE \(1 fiche\)](#)
[RHINITE \(2 fiches\)](#)
[SINUSITE \(1 fiche\)](#)
[SYNDROME GRIPPAL \(1 fiche\)](#)
[TOUX \(2 fiches\)](#)

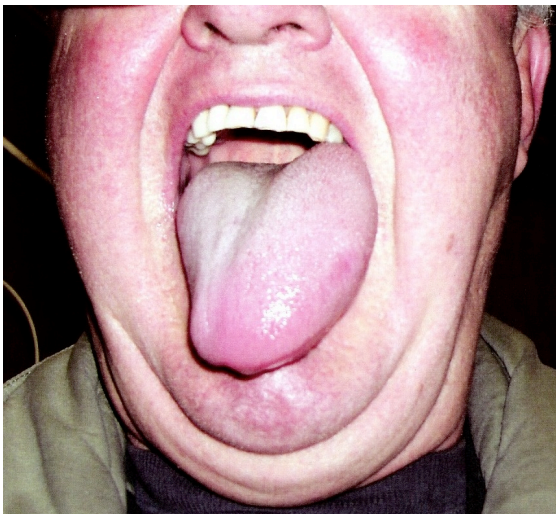
Iconographie



Angioedème de la joue droite



Angioedème de la lèvre supérieure



Angioedème de l'hémi-langue gauche



Angioedème de la lèvre inférieure

Photographies : Pr Kanny, CHU Nancy, Hôpital Central, Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie

Résumé

Introduction : les angioedèmes (AO) sont des effets secondaires rares mais potentiellement graves des thérapies anti hypertensives par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou par sartans. Le métabolisme de la bradykinine est impliqué dans leur déclenchement sans que leur physiopathologie et leur mode de survenue ne soit clairement définis.

Patients et Méthodes : les dossiers des patients ayant consulté les centres de Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie de Nancy et d'Epinal entre 2001 et 2010 pour AO sous IEC ou sartans ont été analysés de façon rétrospective.

Résultats : la série compte 82 patients, 47 hommes (57%) et 34 femmes (43%) pour un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Les patients recevant plus de 4 autres médicaments au jour du diagnostic sont 47 (57%). Parmi eux 67 (81,7%) ont débuté leur angioedème sous IEC, 15 (18,3%) sous sartans. On compte 54 patients (65,8%) qui n'ont présenté des angioedèmes qu'avec les IEC, 12 (14,6%) qu'avec les sartans et 16 (19,5%) à la fois sous IEC et sous sartans. Au total 105 événement-angioedème ont été répertoriés, 74 (70%) sous IEC et 31 (30%) sous sartans.

Le délai moyen de survenue est 42 mois avec des extrêmes allant de 1 jour à 22 ans, la médiane est de 18 mois. Il est de 56 mois sous IEC et 13,8 mois sous sartans.

Le visage est la localisation la plus fréquente (80,5%) avec une atteinte préférentielle pour les lèvres (40%) puis la langue (32%) et les paupières (11%). On note une atteinte ORL dans 20% des cas. Une atteinte génitale était constatée chez 6 patients (7,5%) et abdominale chez 2 autres (2,4%).

Une urticaire était associée aux crises chez 14 patients (17%) seulement.

Un traitement administré en urgence est précisé chez 42 patients, 28 (65%) ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes et anti-histaminiques, 11 (26%) ont reçu des corticoïdes, 2 (4,5%) des anti-histaminiques uniquement et 2 (4,5%) de l'adrénaline. La durée moyenne de disparition de l'AO tout traitement confondu est de 25,9 heures avec des extrêmes allant de 30 minutes à 5 jours.

L'aminopeptidase P dosée chez 12 patients est retrouvée abaissée chez 3 d'entre eux. La carboxypeptidase N dosée chez 10 patients est basse chez un seul. L'activité kininogénase dosée chez 20 patients est augmentée chez 12 d'entre eux.

Conclusions : notre série est comparable en âge et en répartition des sexes à celles publiées précédemment. Le délai de survenue est très variable, d'un jour à 22 ans, et confirme le caractère imprévisible de la survenue d'AO sous IEC ou sartans. Il existe une différence entre les classes thérapeutiques avec un délai de survenue plus court sous sartans ($p=0,06$). Le visage et en particulier la langue, sont les localisations préférentielles. Un IMC>25 est un facteur de risque d'AO au niveau ORL. Il n'existe pas de différence dans l'expression clinique des angioedèmes sous IEC ou sous sartans. Aux vues des durées d'évolution sous corticoïdes, l'inefficacité de ceux-ci dans les angioedèmes bradykiniques est confirmée. Le traitement par icatibant est discuté.

En dehors d'une activité kininogénase élevée chez la moitié des patients testés, il est mis en évidence un déficit des enzymes impliquées dans le catabolisme de la bradykinine dans seulement 4 observations.

Titre en anglais

Idiopathic Angioedema due to Renin Angiotensin System Blockade with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptors Antagonists : a serie of 82 cases.

Thèse

Médecine Générale - Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie
Octobre 2010

Mots clefs

Angioedème - Idiopathique - Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion - Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine - Sartans - Bradykinine - Système Rénine Angiotensine - Icatibant

Intitulé et adresse de l'UFR

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE les NANCY CEDEX