



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 2 – 2021

## **T H E S E**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 04 janvier 2021 par

Mme DAVID Caroline

Née le 27 mars 1983

à Lyon 4ème

\*\*\*\*\*

**ANGIOEDEMES INDUITS PAR LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION :  
ETUDE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE SUR 10 ANS A PARTIR DES DONNEES DE LA  
BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

\*\*\*\*\*

JURY

Mr ZIMMER Luc, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme AUFFRET Marine, Maitre de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Mme MEDOR-JONNARD Christelle, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean François MORNEX
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1 SANTÉ

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation	Directeur : Xavier PERROT (ISTR)
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique) Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
- UFR Biosciences Directrice : Mme Kathrin GIESELER
- Département composante Informatique Directeur : M. Behzad SHARIAT
- Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP) Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
- Département composante Mécanique Directeur : M. Marc BUFFAT
- UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Polytech Lyon Directeur : M. Emmanuel PERRIN
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Camille LEONCE (ATER)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
  
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
  
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)  
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH) Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)
  
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

**INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

<b>PR :</b>	Professeur des Universités
<b>PU-PH :</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
<b>MCU :</b>	Maître de Conférences des Universités
<b>MCU-PH :</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
<b>HDR :</b>	Habilitation à Diriger des Recherches
<b>AHU :</b>	Assistant Hospitalier Universitaire

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres du Jury**

**A Mr le professeur Luc Zimmer.** Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre patience et votre réactivité. Je vous prie de recevoir ici l'expression de ma sincère et respectueuse gratitude.

**A Mme le docteur Marine Auffret.** Je te remercie infiniment d'avoir accepté de reprendre la direction de cette thèse sans me connaître auparavant. Grâce à toi j'ai pu terminer ce travail et clore mes études de pharmacie. Merci pour ton implication, ta patience, ta bienveillance, tes précieux conseils, tes corrections et tes relectures multiples. J'ai beaucoup apprécié notre collaboration et souhaite à de nombreux étudiants la chance de t'avoir comme directrice de thèse.

**A Mme le docteur Christelle Médor-Jonnard.** Quelques lignes ne suffiront pas pour te remercier du fond du cœur. Nous nous connaissons depuis le début de nos études de pharmacie et tu as toujours été là au fil du temps attentive, bienveillante, enthousiaste, à l'écoute. Je te remercie d'avoir répondu présente une nouvelle fois et accepté ce nouveau défi de faire partie de mon jury de thèse. Ton amitié et ton soutien me sont précieux.

### **A ma famille et mes amis**

Cela fait longtemps que je pense à ce moment où je pourrais écrire mes remerciements (oui c'est vrai j'ai eu le temps !) et je sais que ces quelques lignes ne pourront refléter suffisamment l'extrême gratitude et reconnaissance que j'éprouve pour les personnes qui m'entourent et m'encouragent au quotidien.

**A mes parents**, je suis parfaitement consciente que sans vous je ne serai jamais arrivée là où je suis. Merci d'avoir toujours cru en moi contre vents et marées et de m'avoir permis de vivre cette vie. Merci d'être un soutien au quotidien, présent, réconfortant, motivant. Je vous aime de tout mon cœur.

**A Dorothee**, ma sœur jumelle. Même si nous vivons maintenant chacune de notre côté, je sais que tu n'es jamais bien loin et reste à l'écoute. Je suis heureuse de pouvoir compter sur toi. Je t'aime.

**A mes quatre grand-parents**, aujourd'hui des étoiles qui me guident. Je sais qu'ils veillent sur moi et m'aident souvent à prendre des décisions. Pensées spéciales pour ma Gilou avec qui j'ai partagés tant de moments de rire et de complicité.

**A Antoine et Eulalie** mes deux filleuls, vous n'avez pas le même âge mais chacun une immense place dans mon cœur.

**A mes cousins et cousines** si importants à mes yeux. Mention spéciale à mes deux cousines **Céline** et **Amélie**. Merci pour votre soutien, votre écoute, votre énergie, votre bonne humeur. Merci pour ces aventures et parties de rire partagées. Je nous en souhaite beaucoup d'autres.

A tous les **membres de ma famille** pas encore cités, vous comptez aussi beaucoup pour moi et je vous remercie d'être toujours là.

A tous mes **amis**, dédicace particulière à la « team des poulets », je suis infiniment heureuse de vous avoir dans ma vie. Merci de m'avoir supportée dans tous les sens du terme et soutenue. Même si le contexte COVID n'est pas propice aux retrouvailles et rassemblements festifs, j'espère que nous pourrons bientôt nous voir plus nombreux et partager de bons moments.

A **Fanny Bellebeau-Barbier** et toute l'équipe réglementaire et qualité de Boehringer-Ingelheim qui m'ont accueillie à bras ouverts, accompagnée et permis de m'épanouir dans le domaine de la Pharmacovigilance vétérinaire qui me passionne.

Enfin merci à tous ceux que je porte dans mon cœur, qui ont fait de moi celle que je suis et participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse par un coup de pouce, un encouragement, un dépannage. Vous en avez beaucoup entendu parler mais voilà le point final est posé. Merci !

## Table des matières

<i>Index des figures</i> .....	<b>13</b>
<i>Index des tableaux</i> .....	<b>14</b>
<i>Liste des abréviations</i> .....	<b>15</b>
<i>Introduction</i> .....	<b>16</b>
<b>RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>1. Définition</b> .....	<b>18</b>
<b>2. Angioedème histaminique</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Angioedème bradykininique</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Angioedème héréditaire avec ou sans déficit en C1 inhibiteur</b> .....	<b>23</b>
<b>3.2 Angioedème acquis</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2.1 Angioedème acquis non médicamenteux</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2.2 Angioedème acquis médicamenteux</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Médicaments à l'origine d'angioedèmes acquis bradykininiques</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans)</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3 Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (gliptines)</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4 Immunosuppresseurs inhibiteurs mTor</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1 Estramustine</b> .....	<b>33</b>
<b>4.6 Inhibiteurs de la néprilysine (NEP)</b> .....	<b>33</b>
<b>4.7 Thrombolytiques</b> .....	<b>35</b>
<b>5 Interactions médicamenteuses</b> .....	<b>37</b>

<b>ETUDE</b> .....	<b>39</b>
<b>1. Matériel et méthode</b> .....	<b>39</b>
<b>1.1 Extraction des données</b> .....	<b>39</b>
<b>1.2 Sélection des cas d'AE sous IEC</b> .....	<b>41</b>
<b>1.3 Eléments recueillis</b> .....	<b>42</b>
<b>1.4 Répartition géographique des signalements</b> .....	<b>43</b>
<b>1.5 Analyse du nombre de cas par molécule en fonction des données de vente</b> .....	<b>43</b>
<b>2. Analyse statistique</b> .....	<b>44</b>
<b>3. Résultats</b> .....	<b>44</b>
<b>4. Analyse de corrélation</b> .....	<b>52</b>
<b>5. Discussion</b> .....	<b>54</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>

## **Index des figures**

<b>FIGURE 1 : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIQUE D'UN ANGIOEDEME (AE) RECURRENT (6).....</b>	<b>19</b>
<b>FIGURE 2 : LES DEUX GRANDES VOIES D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE ET LEURS CONSEQUENCES(10) .....</b>	<b>20</b>
<b>FIGURE 3 : FACTEURS DECLANCHANT OU D'EXACERBATION DES POUSSEES DANS L'URTICAIRE CHRONIQUE.(10).....</b>	<b>21</b>
<b>FIGURE 4 : CLASSIFICATION DES AE BRADYKINIQUES (SCHEMA ADAPTE DE L.BOUILLET, L'ANGIOEDEME HEREDITAIRE EN QUESTIONS (15)). .....</b>	<b>23</b>
<b>FIGURE 5 : METABOLISME DE LA BRADYKININE (13) .....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURE 6 : ENZYMES RESPONSABLES DE LA DEGRADATION DE LA BRADYKININE (ADAPTE DE CICARDI ET AL, 2016(32))28</b>	<b>28</b>
<b>FIGURE 7 : LE SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE (34).....</b>	<b>29</b>
<b>FIGURE 8 :MECANISME D'ACTION DE L'ALTEPLASE POUVANT EXPLIQUER LA SURVENUE D'UN AE (ADAPTE DE M.D.HILL ANAPHYLACTOID REACTIONS AND ANGIOEDEMA DURING ALTEPLASE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE (49)) .....</b>	<b>36</b>
<b>FIGURE 9: FLOW-CHART DE SELECTION DES CAS ISSUS DE LA BNPV .....</b>	<b>45</b>
<b>FIGURE 10: REPARTITION DES CAS SELON LA VILLE DU CRPV ET LOCALISATION DES CENTRES DE REFERENCE/COMPETENCES DES AES A KININES.....</b>	<b>46</b>
<b>FIGURE 11: REPARTITION DES CAS SELON LEUR GRAVITE .....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURE 12: NOMBRE DE CAS D'AE PAR MOLECULE IEC.....</b>	<b>48</b>
<b>FIGURE 13: NOMBRE DE BOITES D'IEC VENDUES EN FRANCE ENTRE 2004 ET 2014 (SOURCE MEDIC'AM ET NOMBRE DE CAS D'AE ENREGISTRES DANS LA BNPV PAR MOLECULE SUR LA MEME PERIODE. ....</b>	<b>53</b>

## **Index des tableaux**

TABLEAU 1 : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	38
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DES ANGIOEDEMES .....	49
TABLEAU 3 : PRISE EN CHARGE DES ANGIOEDEMES .....	51

## Liste des abréviations

AE	Angioedème
AEH	Angioedème héréditaire
AEA	Angioedème acquis
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CPN	Carboxypeptidase N
CREAK	Centre de REférence national des Angioedèmes à Kinines
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase IV
ECA / ACE	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine / Angiotensine Converting Enzyme
HAS	Haute Autorité de Santé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
GMSI / MGUS	Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée / Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
NEP	Neutral Endopeptidase / Endopeptidase Neutre / Néprilysine

## **Introduction**

L'angioœdème (AE) se définit comme une tuméfaction transitoire, mal délimitée, située au niveau des tissus profonds du derme, des tissus sous-cutanés, ou des muqueuses. Il résulte d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire induite par la libération de médiateurs tels que l'histamine, la bradykinine ou encore les prostaglandines et les leucotriènes. Si l'AE est localisé préférentiellement dans les endroits où la peau est plus lâche, comme le visage ou les parties génitales, il touche également fréquemment les régions palmo-plantaires et peut apparaître n'importe où sur le corps. Une atteinte du tube digestif peut occasionner des douleurs épigastriques ou abdominales et parfois des diarrhées. L'atteinte la plus dangereuse, potentiellement mortelle, est la localisation laryngée.

Il existe différents types d'AEs selon l'étiologie et le ou les médiateur(s) impliqué(s).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Ils agissent en inhibant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II provoquant ainsi une vasodilatation bénéfique pour lutter contre l'hypertension artérielle. Néanmoins, ils s'opposent également à la dégradation de la bradykinine par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La bradykinine, présente alors en plus grande quantité dans les tissus, va exercer une action vasodilatatrice à l'origine des AEs. Les AEs sous IEC sont ainsi classés dans la catégorie des AE bradykiniques.

L'AE est un effet indésirable connu des IEC. Même si on estime sa fréquence de survenue comme étant rare (0.2-0.7%) (1), il est indispensable de savoir l'identifier rapidement pour pouvoir le prendre en charge car, selon sa localisation, il peut avoir des conséquences dramatiques (asphyxie, voire décès). Les professionnels de santé doivent donc être informés et sensibilisés à ce sujet pour le reconnaître le plus rapidement possible et adapter la prise en charge de leurs patients.

Les AEs sous IEC représentent jusqu'à 30 % des AEs pris en charge aux urgences. (2)

Si l'on suppose qu'il existe environ 11 millions de personnes souffrant d'hypertension artérielle en France, et que 24 % prennent un IEC, on peut estimer la survenue d'AE liés aux IEC en France à 6000 patient-épisodes par an. (3)

L'objectif principal de ce travail est de décrire les principales caractéristiques des AEs sous IEC enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Un objectif secondaire est de démontrer l'existence ou non d'une corrélation entre la survenue d'AE et le volume de ventes de chacun des IEC commercialisés en France.

## **RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1. Définition**

Un angioedème (AE) est une infiltration liquidienne localisée des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux. Son apparition est brutale mais il disparaît totalement entre les crises. La durée maximale de ces crises n'excède, en général, pas sept jours. Il peut être récurrent et est souvent très déformant. Le terme d'AE ne préjuge en rien de l'étiologie, tout comme le terme d'oedème de Quincke, du nom du médecin interniste et chirurgien allemand, Heinrich Quincke, qui a le premier décrit cette affection en 1882. (4,5)

Un AE est parfois plus précisément dénommé AE cervico-facial. La prévalence de l'AE (toutes causes confondues) est évaluée à 0,05 % dans la population générale. (6)

L'AE est causé par l'augmentation locale de la perméabilité vasculaire. Cette augmentation est secondaire au relargage de substances diverses dont les plus fréquentes sont issues des mastocytes : histamine, tryptase, leucotriènes. . .

Dans de rares cas, il peut s'agir de bradykinine. Ces médiateurs, après fixation à des récepteurs spécifiques, dissocient les jonctions serrées situées entre les cellules vasculaires endothéliales permettant ainsi le passage de liquide du sang vers les tissus adjacents (6). Les AE sont d'origine mastocytaire dans 95 % des cas : allergiques (15 % des cas) ou non allergiques (AE histaminiques idiopathiques). Une urticaire est alors souvent associée (concomitante ou à distance). Dans 5 % des cas, les AE sont bradykiniques. Ils sont donc peu fréquents. (7)

Le diagnostic différentiel entre l'AE histaminique et l'AE bradykinique se fait en fonction de critères cliniques et chronologiques. Le tableau ci-dessous reprend la démarche diagnostique étiologique d'un AE récurrent.

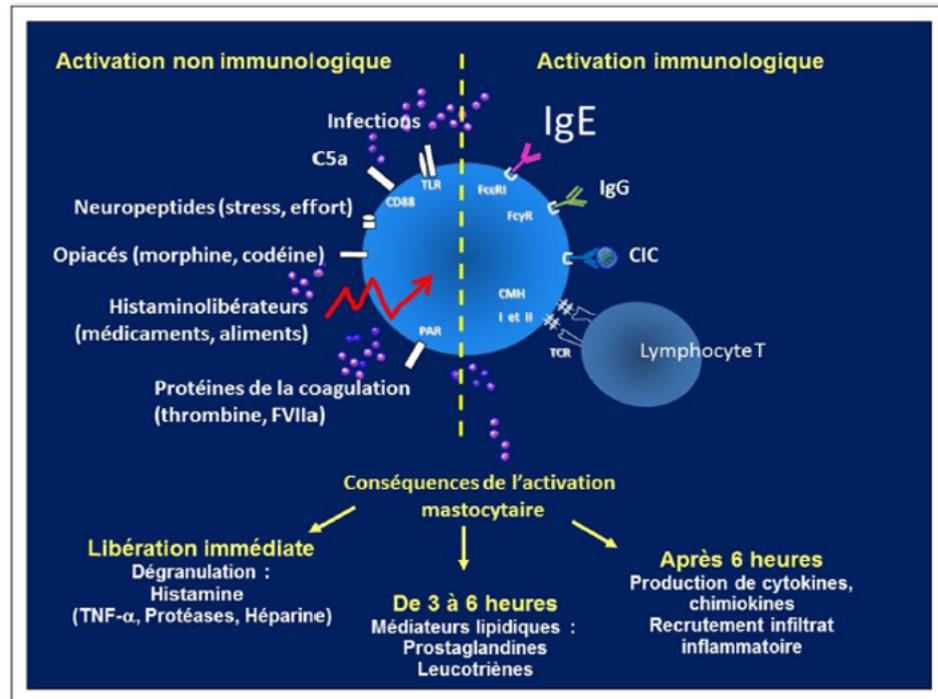
	AE bradykinique	AE histaminique
Urticaire superficielle	NON	OUI mais non constant
Durée de la crise	Quelques jours	Quelques heures
Crise abdominale	Fréquente	Absente
Contexte	Familial, IEC, œstrogènes	Atopie, AINS
Antihistaminique au long cours	Inefficace	Efficace

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

*Figure 1 : Démarche diagnostique étiologique d'un angioedème (AE) récurrent (6)*

## 2. Angioedème histaminique

La plupart des AE sont histaminiques (8,9) et correspondent à une urticaire profonde. L'urticaire est la conséquence clinique de l'action de l'histamine sur les vaisseaux cutanés et/ou muqueux. Les mastocytes sont la première source d'histamine qui est le principal médiateur libéré lors de l'activation mastocytaire (figure 2).



**Figure 2** : Les deux grandes voies d'activation mastocytaire et leurs conséquences(10)

Les éléments en faveur d'un AE histaminique sont les suivants (11) :

- Urticaire associée
- Durée de l'AE courte (inférieure à 24 heures)
- Efficacité d'une prophylaxie au long cours par des anti-histaminiques de type 1

L'activation du mastocyte peut être liée à un phénomène immunologique ou à un phénomène non immunologique.

**Lors d'une activation immunologique**, les urticaires sont la conséquence de l'activation impliquant des effecteurs de l'immunité adaptative : les anticorps ou les lymphocytes T. Une urticaire peut ainsi être une manifestation d'hypersensibilité allergique de type I (médiée par les IgE), de type II (faisant intervenir les IgG), de type III (avec les complexes immuns circulants) ou de type IV (impliquant les lymphocytes T CD4 ou CD8).

L'AE d'origine allergique (IgE médié) est, avec l'urticaire, l'une des manifestations les plus fréquentes de l'atopie. (12)

En revanche l'urticaire chronique n'est pas une maladie allergique. Il est reconnu que la voie allergique est exceptionnellement impliquée dans les poussées d'urticaire chronique et que l'urticaire chronique est une maladie auto-immune dans près de la moitié des cas. En effet, des auto-anticorps anti-mastocytes sont détectés dans le sérum de 40 % des malades souffrant d'urticaire chronique. (10)

Il existe des facteurs déclenchant ou exacerbant des poussées d'urticaire chronique, notamment certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes, ou des antibiotiques.

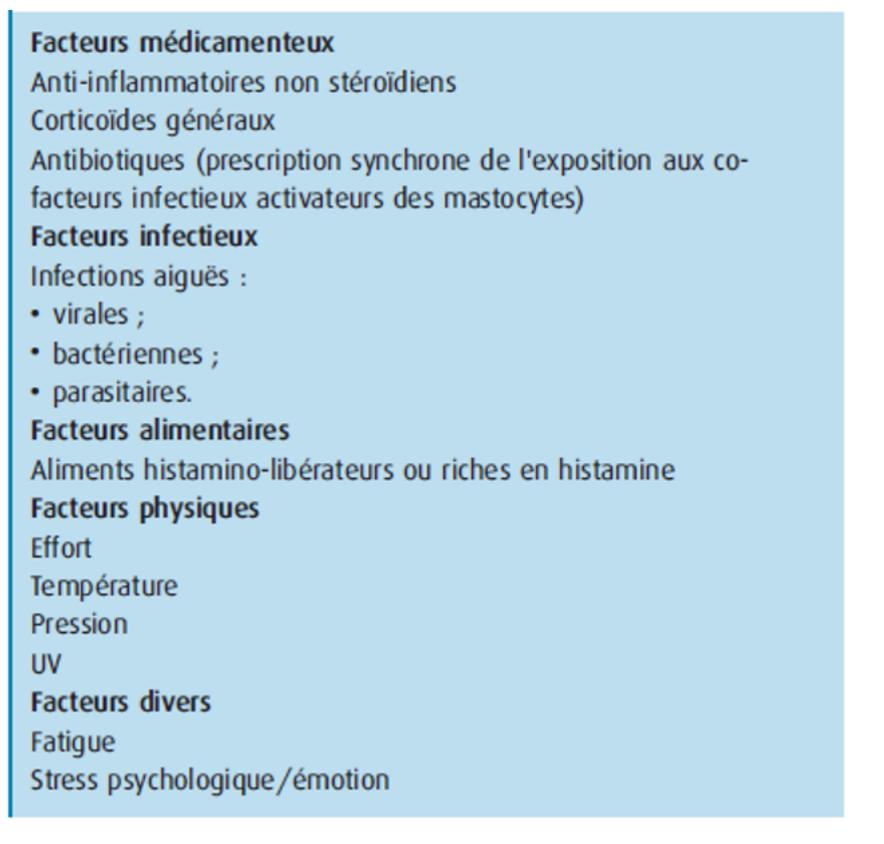


Figure 3 : Facteurs déclenchant ou d'exacerbation des poussées dans l'urticaire chronique.(10)

**Lors d'une activation non-immunologique**, ce ne sont pas les médiateurs de l'immunité spécifique qui sont impliqués, mais des substances capables de stimuler des récepteurs de l'immunité innée. Ces substances sont parfois qualifiées d'histamino-libératrices comme par exemple la codéine. Elles agissent par un effet direct sur les mastocytes.

Les anti-histaminiques et les glucocorticostéroïdes sont efficaces pour traiter ce type d'AE.

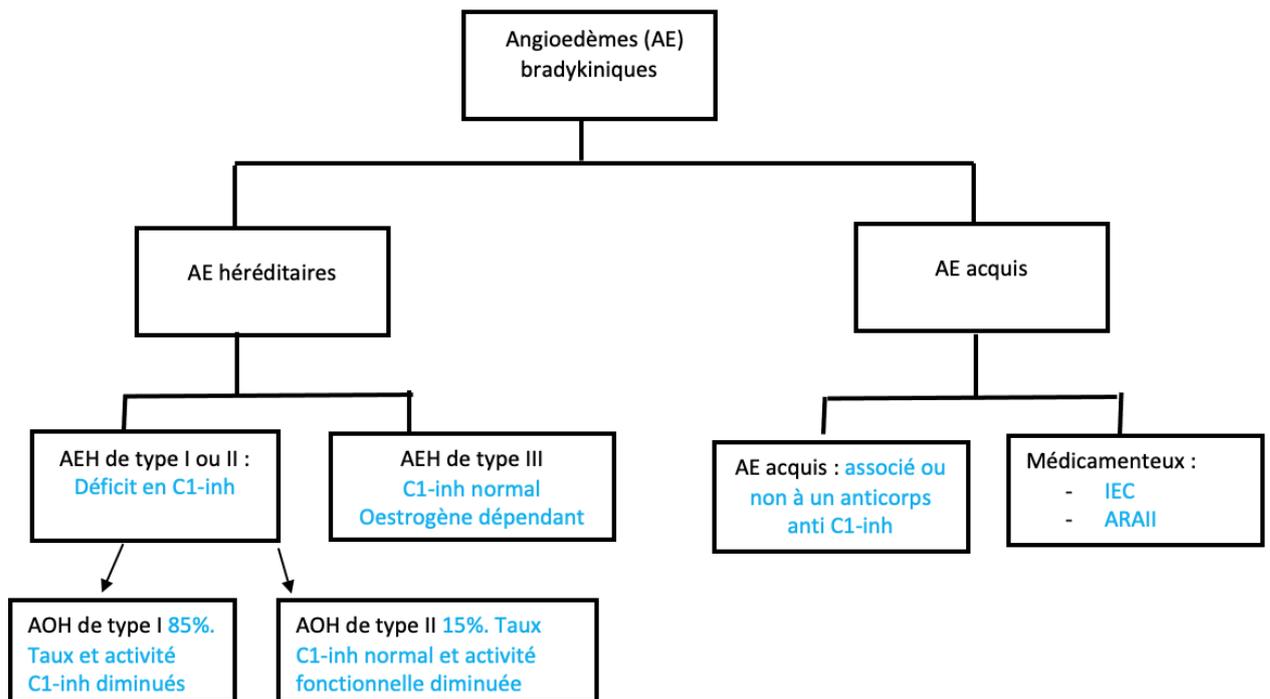
### **3. Angioedème bradykininique**

Lorsqu'un AE se répète, qu'il n'y a pas d'urticaire associée et que l'on observe une résistance aux traitements par corticoïdes et antihistaminiques, le diagnostic d'AE bradykininique doit être évoqué.

Les AE bradykininiques peuvent être héréditaires, associés ou non à un déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur, ou être acquis. Parmi les AE acquis, les plus fréquents sont ceux liés aux médicaments, en premier lieu à l'utilisation des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC). (13)

D'autres AE acquis sont décrits, dus à un déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur, au cours des hémopathies lymphoïdes et des gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI). (14)

Le schéma suivant reprend de façon synthétique les différents types d'AE bradykininiques.



IEC = Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; ARAlI = Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II  
C1-inh = C1 inhibiteur

**Figure 4 :** Classification des AE bradykiniques (schéma adapté de L.Bouillet, L'ANGIOEDEME HEREDITAIRE en questions (15)).

### 3.1 Angioedème héréditaire avec ou sans déficit en C1 inhibiteur

L'AE héréditaire (AEH) est dû à la dérégulation de la formation tissulaire de bradykinine. On retrouve alors un taux plasmatique de la fraction C<sub>4</sub> du complément bas et un taux de C<sub>1</sub> inhibiteur diminué (sur le plan quantitatif et/ou fonctionnel) ou normal selon le type d'AEH (16,17) comme décrit dans le schéma précédent.

L'AEH a initialement été décrit par Heinrich Quincke en 1882 c'est pour cette raison qu'on le nomme également "œdème de Quincke". (18)

Il s'agit d'une maladie orpheline à transmission autosomique dominante dont la prévalence est estimée entre 1 et 50 pour 100 000 habitants en Europe. (19) En France, on estime qu'environ 1000 personnes souffrent de cette pathologie. (20)

Parmi les AEs héréditaires, on distingue les AEH avec déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur et les AEH avec un taux de C<sub>1</sub> inhibiteur normal décrits dans les années 2000 (21) et anciennement appelés AEH de type III ou encore AE estrogéno-sensible ou estrogéno-dépendant. (22) Comme leurs différents noms le suggèrent, ils mettent en jeu les œstrogènes et touchent donc de façon prépondérante les femmes. (23)

Les patients sont généralement asymptomatiques jusqu'à la puberté. Bien que des gonflements puissent apparaître sans traumatisme préalable, plus de la moitié des patients atteints d'AE héréditaire signalent des lésions localisées, généralement mineures, telles que des soins dentaires. (24)

Parmi les autres facteurs déclenchants figurent les exercices vigoureux, la consommation d'alcool, le stress émotionnel et les facteurs hormonaux. (9)

Dans ce contexte, l'administration concomitante d'IEC et d'œstrogènes est contre-indiquée car elle potentialise le risque de survenue ou de rechute d'AE héréditaire. Il existe également une éruption urticarienne prodromique, transitoire, non prurigineuse chez certains patients. Les principales localisations cutanées sont le visage, les mains, les bras, les jambes, les organes génitaux et les fesses. Les gonflements peuvent se propager lentement et persister pendant 3 à 4 jours. (25)

L'atteinte des muqueuses est particulièrement à craindre. Les atteintes du pharynx ou du larynx peuvent entraîner une obstruction respiratoire, une asphyxie voire une issue fatale.

Les douleurs abdominales et les symptômes d'obstruction intestinale sont également fréquents. (26)

Plusieurs molécules existent pour le traitement des AEH :

- Icatibant (FIRAZYR®), antagoniste sélectif des récepteurs B<sub>2</sub> de la bradykinine disponible en France depuis 2008 qui peut être utilisé en auto-administration. La posologie est de 30 mg en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale. L'injection peut être renouvelée à 6 heures d'intervalle (maximum 3 injections par jour). L'efficacité apparaît en 20 à 30 minutes et la demi-vie est d'une à deux heures. Les effets secondaires sont représentés par une douleur et une rougeur au site d'injection. Le produit n'est pas indiqué chez les enfants (pas

- d'études publiées) ni chez les femmes enceintes. La durée de conservation est de 24 mois à température ambiante.
- Ecallantide (KALBITOR®), inhibiteur recombinant direct de la kallibréine a également l'AMM pour le traitement des crises d'AEH avec déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur. (2) Il est disponible aux Etats-Unis depuis 2009 mais ne l'est pas en France.
  - Concentré de C<sub>1</sub> inhibiteur (BERINERT®, CYNRIZE®) : Il s'agit d'un concentré de C<sub>1</sub> inhibiteur obtenu par fractionnement plasmatique, après nanofiltration et plusieurs étapes d'inactivation virale dont une pasteurisation. Il s'administre par voie intraveineuse lente (5 minutes) à la posologie de 20 U/kg. Lors de la reconstitution, le produit ne doit pas être agité. L'efficacité apparaît en 30 minutes et la demi-vie varie, en fonction de la consommation du C<sub>1</sub> inhibiteur, mais peut aller jusqu'à 40 heures. La tolérance est bonne et aucune transmission virale n'a été décrite avec un recul d'utilisation de plus de 20 ans. Le produit peut être administré chez l'enfant et la femme enceinte. L'auto-administration est aussi possible. La durée de conservation est de 30 mois, à température ambiante et à l'abri de la lumière.
  - Le Danazol (DANATROL®), disponible en France depuis 1980, est un androgène, stéroïde qui stimule la synthèse de C<sub>1</sub> inhibiteur et de C<sub>4</sub> réduisant ainsi la fréquence des crises d'AE aussi bien dans les AE héréditaires de type 1 (pas d'efficacité dans le type 2) que dans les AE acquis. Chez les femmes, le Danazol induit une privation en oestrogène qui est un facteur bien connu comme favorisant la survenue d'un AE. Néanmoins, ce traitement doit être utilisé à la plus petite dose efficace (200 mg/jour) car il est fortement hépatotoxique. (27) Il peut provoquer des cholestases, des nécroses hépatiques et même parfois des adénomes ou des carcinomes hépatiques. (17)
  - Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) : Cet antifibrinolytique permet le contrôle de la formation de plasmine, « économisant » le C<sub>1</sub> inhibiteur et limitant la synthèse excessive de bradykinine. La posologie est de 1 à 2 g/6 h pendant 48 heures, en intraveineux

ou per os. Dans cette indication, l'utilisation se fait hors AMM. Son utilisation n'est plus recommandée aujourd'hui dans les crises graves mais uniquement dans les crises modérées et en tant que traitement adjuvant.

### 3.2 Angioedème acquis

#### 3.2.1 Angioedème acquis non médicamenteux

Les symptômes cliniques apparaissent chez l'adulte, sans histoire familiale. (28)

Ils sont approximativement dix fois moins fréquents que les AEH avec une prévalence estimée entre 1/100 000 et 1/500 000.

Deux sous-types d'AEs bradykiniques acquis (AEA) doivent être distingués (29) :

- L'AEA de type I caractérisé par une diminution de la concentration en C<sub>1</sub> inhibiteur. Il se produit dans le contexte de maladies généralement liées aux lymphocytes B telles que les leucémies lymphoïdes chroniques, la maladie de Waldenström, le myélome ou les gammopathies monoclonales.
- L'AEA de type II, initialement décrit en 1986 (4) se développe par auto-immunisation des individus et se distingue par la présence d'auto-anticorps dirigés contre le C<sub>1</sub> inhibiteur. On retrouve ce type d'AE acquis au cours de maladies systémiques (lupus, maladie de Churg-Strauss) ou infectieuses (pancréatite, hépatite B ou infection à *Echinococcus granulosus*).

Dans ces 2 types d'AEA, les activités du C<sub>1</sub> inhibiteur et du C<sub>4</sub> sont généralement assez faibles. De plus, contrairement à l'AEH, dans l'AEA le taux de C<sub>1</sub>q est habituellement très bas. (14)

Bien qu'également défini par un déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur, l'AEA se différencie de l'AEH par l'absence d'histoire familiale, l'apparition tardive des symptômes (au-delà de 40 ans) et des taux d'antigène C<sub>1</sub>q généralement faibles. (14)

Dans les AEA, la réponse prophylactique aux anti-fibrinolytiques (acide tranexamique) est meilleure que celle aux androgènes. (28)

Comme l'AEH, l'AEA peut être traité par Icatibant (FIRAZYR®), Ecallantide (KALBITOR®) ou Danazol (DANATROL®).

### 3.2.2 Angioedème acquis médicamenteux

La survenue d'AE médicamenteux est la conséquence d'une accumulation de bradykinine plasmatique qui n'est pas métabolisée.

La bradykinine est un peptide ayant une demi-vie très courte (17 secondes) (2). Elle est dégradée dans les tissus par les enzymes suivantes par ordre d'importance (28,30) (part prise dans la dégradation de la bradykinine) :

- l' Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA ou ACE) également appelée kininase II. (70%)
- l'Aminopeptidase P (APP) (25%)
- la Dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV)
- la Carboxypeptidase N (CPN), autrement nommée kininase I.
- l' Endopeptidase Neutre ou Néprilysine (NEP)

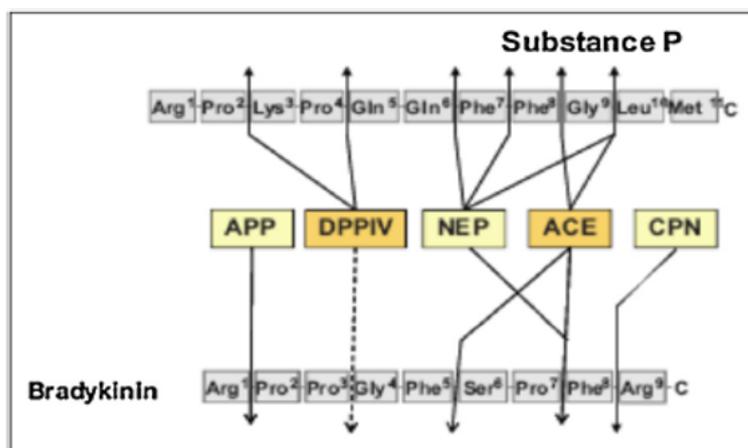
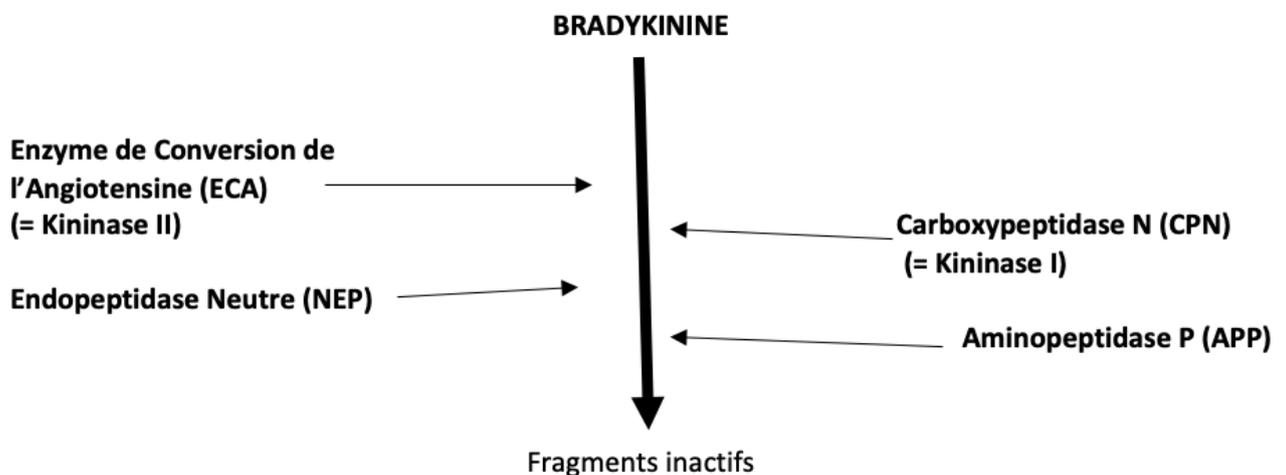


Figure 5 : Métabolisme de la bradykinine (13)

L'ECA est la principale enzyme impliquée dans la dégradation de la bradykinine puisqu'elle y participe à hauteur de 70%. Cette enzyme est bloquée par les IEC ce qui conduit à une augmentation

des taux de bradykinine, induisant une majoration de la perméabilité vasculaire et la formation d'un AE. Des déterminants génétiques entrent probablement également en jeu dans la survenue d'AE sous IEC, notamment un polymorphisme au niveau du gène XPNPEP2 codant pour l'APP qui rend les sujets à peau noire plus à risque de développer un AE. (31) La DPP-IV agit en dégradant les hormones dites incrétines. Ces hormones jouent un rôle dans l'homéostasie glucidique en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la libération du glucagon. Les hormones incrétines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants de sorte que lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs.

La figure 6 récapitule les enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine.



*Figure 6 : Enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine (adapté de Cicardi et al, 2016(32))*

## 4 Médicaments à l'origine d'angioedèmes acquis bradykininiques

### 4.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

*Mécanisme :*

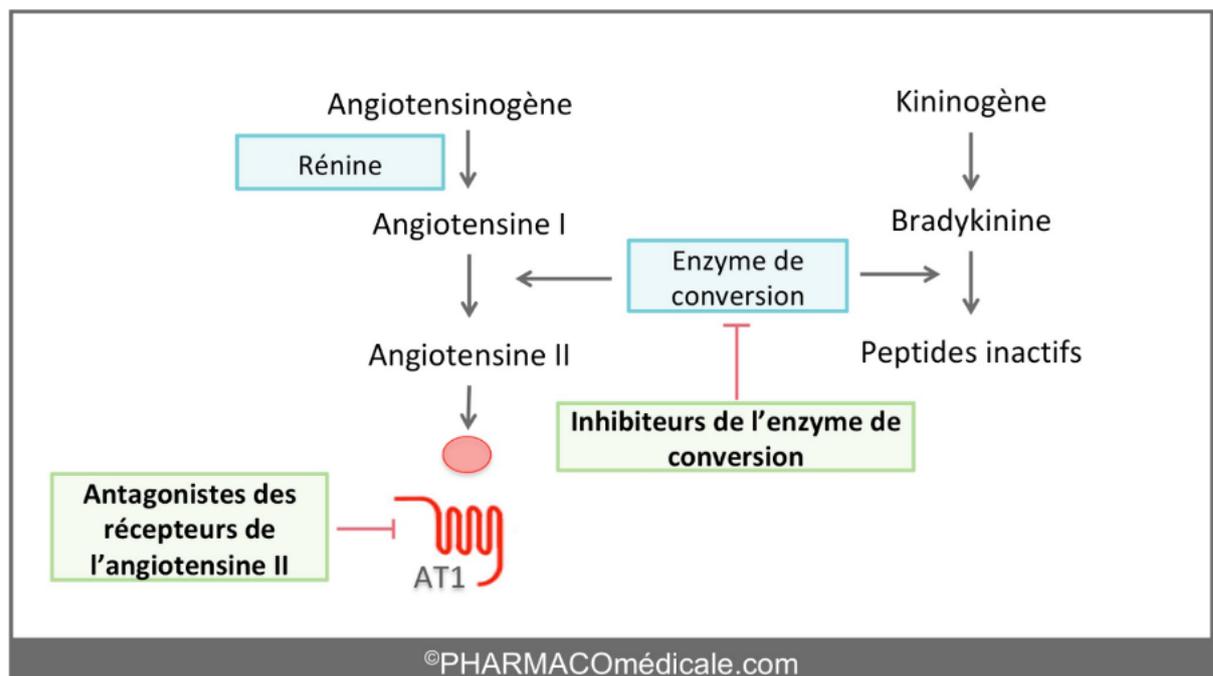
Cette classe thérapeutique inhibe la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II en inhibant l'ECA. Son effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine II.

Elle augmente également les concentrations de bradykinine en s'opposant à sa dégradation.

Leur effet hypotenseur est réel mais modeste chez le sujet sain à apport sodique normal.

En conséquence de l'inhibition de l'ECA, les taux circulants et tissulaires de l'angiotensine II sont diminués alors que ceux de la bradykinine sont augmentés. (33)

Ces molécules ont une action sur le système rénine-angiotensine schématisé ci-dessous (Fig 7)



**Figure 7 :** Le système rénine angiotensine (34)

*Prévalence :*

Un AE relié aux IECs a été rapporté pour la première fois en 1984 (35) et est maintenant la cause principale des AE médicamenteux, représentant jusqu'à 30% des cas d'AE recensés dans les services d'urgences (36). L'incidence des AE induits par IEC était initialement évaluée à 0,1% mais certaines études plus récentes rapportent un chiffre augmenté à 0,7%. (37)

#### *Clinique :*

Les AE induits par IEC touchent principalement la face (visage : lèvres, nez) (85%), la langue (40%), d'autres endroits de la peau (14%), le larynx (10%). Les parties génitales et intestinales (viscères) peuvent être plus rarement le siège d'AE. (33) La localisation intestinale peut s'accompagner de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et dans de rares cas d'une ascite.

Le développement d'un AE sous IEC est indépendant du « moment », du temps de l'administration de la molécule même si 50% des patients font un AE dans la semaine suivant le début du traitement. (4)

L'AE laryngé est gravissime avec une mortalité par asphyxie de l'ordre de 20 à 30% en l'absence de traitement. La survenue d'une dyspnée-stridor, d'une gêne à la déglutition ou d'une modification de la voix sont des symptômes d'alerte qui imposent une prise en charge adaptée.

Les AE induits par les IEC sont rarement diagnostiqués cliniquement, souvent omis ou méconnus des médecins, ce qui peut expliquer leur faible incidence, cette dernière étant probablement sous-estimée.

#### *Facteurs de risque :*

Les facteurs de risque principaux des AEs sous IEC sont l'origine africaine, des antécédents d'AE, un âge supérieur à 65 ans, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires (les AINS, aussi bien que les corticoïdes), le sexe féminin, une histoire médicale de rash médicamenteux, les allergies

saisonniers, le tabagisme. (36) Les œstrogènes et les anti-androgènes semblent exacerber les symptômes des AE bradykiniques en augmentant l'activité des récepteurs bradykiniques B2. (4)

*Prise en charge :*

L'IEC doit être arrêté et un traitement de la crise instauré.

Sans signe de gravité (par exemple discret œdème labial ou palpébral), l'acide tranexamique (Exacyl®) qui agit en inhibant la plasmine, peut être proposé à la posologie de 1 gramme 3 fois par jour. (38)

La présence de signes de gravité tels qu'œdème extensif de la face, œdème de la langue, œdème laryngé ou douleurs abdominales avec EVA supérieur à 5 (EVA = Echelle Visuelle Analogique ; il s'agit d'une échelle qui quantifie la douleur par un score compris entre 1 et 10) justifient l'utilisation des mêmes traitements que ceux prescrits dans les formes héréditaires. (39)

Parmi ceux-ci, on retrouve :

- l'Icatibant (Firazyr®) qui est un antagoniste spécifique des récepteurs B2 de la bradykinine
- les concentrés de C<sub>1</sub> inhibiteur (Berinert®, Cinryze®)

Ces deux types de molécules diminuent la production excessive de bradykinine.

#### **4.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans)**

Les sartans (encore appelés ARAII pour Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II) sont des antagonistes sélectifs du récepteur de type 1 de l'angiotensine II. Il semblerait que certains ARAII augmentent le taux de bradykinine via l'activation de ces récepteurs. Certains auteurs ont montré que le losartan augmentait le taux de bradykinine de 2 fois chez les hypertendus traités. (40)

### 4.3 Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (gliptines)

Les antidiabétiques de la classe des gliptines sont associés à un risque accru de survenue d'AE chez des patients également traités par IEC, car ils inhibent la DPP-IV, une des kininases responsables de la dégradation de la bradykinine. (41)

Globalement, le risque d'AE toute cause est environ 12 fois moins élevé chez les diabétiques probablement du fait d'une augmentation de l'activité de la DPP-IV associée à une hyperglycémie. Néanmoins, les inhibiteurs de la DPP-IV utilisés dans le traitement du diabète de type 2 accroissent le risque d'AE.

Brown et al (42) ont étudié l'influence des inhibiteurs de la DPP-IV sur la survenue d'AE. Aucune association significative n'a été mise en évidence chez les patients recevant uniquement la Vildagliptine. En revanche, une augmentation significative des cas d'AE a été rapportée chez les patients traités conjointement par les inhibiteurs de la DPP-IV et les IEC 0.51 % contre 0,09% chez les patients traités uniquement par IEC : OR = 4.57, IC 95% [1,57-13,28]. (43)

La majorité des AE induits par les inhibiteurs de la DPP-IV surviennent ainsi lors d'un traitement concomitant avec les IEC et sont donc probablement dus à une suractivation des récepteurs de type 2 de la bradykinine (43) et une diminution de la dégradation de la substance P.

### 4.4 Immunosuppresseurs inhibiteurs mTor

Les immunosuppresseurs diminuent le taux circulant de DPP-IV qui est un marqueur de surface des lymphocytes T (CD26), ainsi que l'expression du CD26 sur les lymphocytes et donc l'activité de la DPP-IV.

Les inhibiteurs de mTOR (mechanistic target of rapamycin) tels que everolimus et sirolimus sont principalement mis en cause dans la formation d'AEs, les inhibiteurs de calcineurine, l'azathioprine et même la prednisone peuvent néanmoins l'être également. (13)

Le risque d'AE sous IEC chez les malades transplantés est 18 fois plus élevé que chez les malades non transplantés, 24 fois plus élevé chez les transplantés cardiaques et 5 fois plus élevé chez les transplantés rénaux. La survenue d'AE semble dose-dépendant et classe-indépendant. (13)

Dans une étude menée chez des patients transplantés (cas) et des témoins pour comparer la survenue d'AE sous IEC, il a été conclu que les patients transplantés étaient majoritaires dans le groupe des AE sous IEC par rapport aux témoins (OR = 18.5, 95% CI 2.3–147.2, P =0.0004). (44)

#### **4.1 Estramustine**

L'estramustine est indiquée dans le traitement des cancers de la prostate hormono-résistants en seconde intention.

Un cas de pharmacovigilance a été rapporté chez un patient traité par de l'estramustine pour un cancer prostatique et par un IEC pour une hypertension artérielle. Ce dernier a présenté plusieurs épisodes d'AE, 2 mois après l'introduction de l'estramustine. (45)

On suppose donc que l'utilisation combinée de l'estramustine et d'un IEC favoriserait la survenue d'un AE. Bien que le mécanisme d'action de cet antinéoplasique ne soit pas précisément connu, on suppose que l'IEC augmenterait la concentration de bradykinine au niveau du tissu sous-cutané, et l'estramustine renforcerait cette augmentation conduisant à la formation d'un AE.

Un autre mécanisme d'action de l'estramustine pourrait être de diminuer le taux de C<sub>1</sub> inhibiteur, chez un patient déjà sensibilisé à l'AE par un traitement IEC à long terme. (45)

#### **4.6 Inhibiteurs de la néprilysine (NEP)**

##### **4.6.1 Omapatrilat**

L'Omapatrilat est un agent anti-hypertenseur qui inhibe à la fois l'endopeptidase neutre (NEP) ou néprilysine, l'ECA et l'aminopeptidase P (APP). Cette molécule n'a pas été approuvée par la FDA aux Etats-Unis car il a été évalué qu'elle provoquait un taux élevé d'AE (2.17%). (46) En France, l'omapatrilat a été retiré du marché.

Le principal « problème de sécurité » de l'omapatrilat, à savoir les AE pouvant engager le pronostic vital, est lié à son activité inhibitrice sur ces trois enzymes. (47)

#### **4.6.2 Sacubitril**

Le sacubitril est également un inhibiteur de la NEP. Le mécanisme moléculaire provoquant un AE n'est pas très clair, mais la contribution de la bradykinine est très probable. (43)

L'association sacubitril et valsartan est commercialisée en France sous le nom d'Entresto®. Elle est indiquée chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. Elle ne doit pas être administrée de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'AE lors de l'administration concomitante d'un IEC, l'Entresto® doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC. (48)

L'utilisation concomitante d'Entresto® avec des IEC est contre-indiquée, car l'inhibition concomitante de la NEP et de l'ECA peut accroître le risque d'AE. (48)

Des cas d'AE sont survenus chez des patients traités par Entresto®. En cas d'AE, le traitement par Entresto® doit être arrêté immédiatement. Un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place jusqu'à la disparition totale et durable des signes et symptômes. Il ne doit pas être ré-administré. (48)

Dans l'étude PARADIGM-HF, des AEs ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par Entresto® en comparaison à 0,2% des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des AEs a été observée chez les patients noirs traités par Entresto® (2,4%) et énalapril (0,5%). (43)

### 4.6.3 Racécadotril (TIORFAN®)

Racémique dont l'énantiomère S est l'écadotril. Le racécadotril inhibe sélectivement la NEP. Il n'a pas d'effets centraux, mais présente un effet anti-sécrétoire au niveau intestinal qui lui confère une propriété anti-diarrhéique.

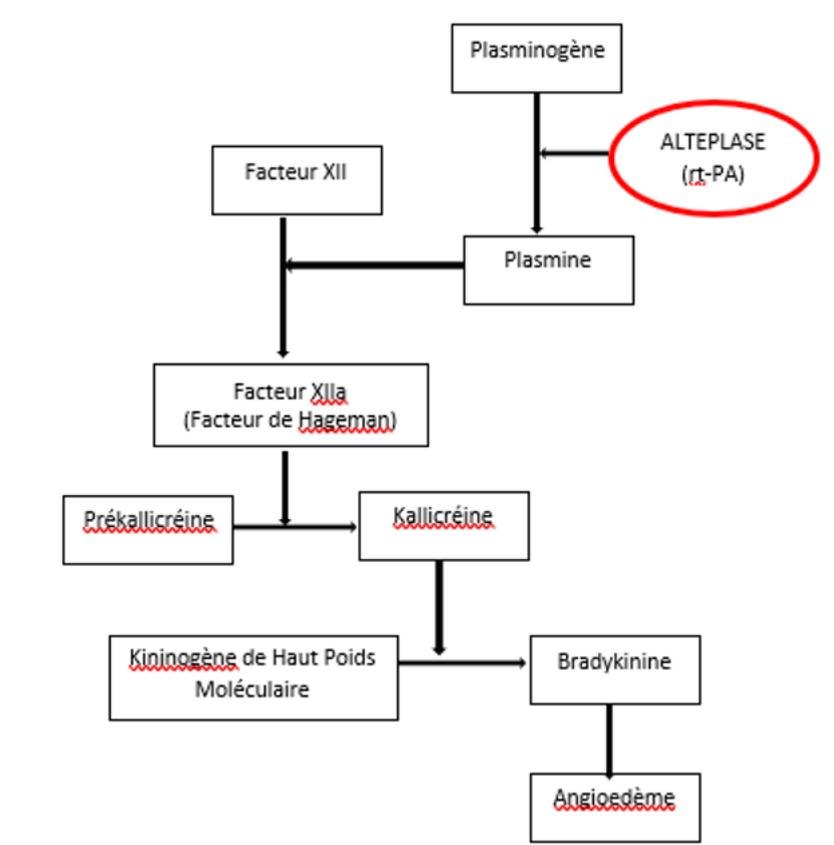
Comparativement au placebo, le racécadotril augmente la vasodilatation médiée par la bradykinine ( $\times 1.4$ ;  $p < 0.0001$ ) et la libération tissulaire de l'activateur du plasminogène ( $\times 1.5$  ;  $p < 0.005$ ). (30)

### 4.7 Thrombolytiques

Le principal représentant de la classe des thrombolytiques est l'ALTEPLASE (ACTILYSE®). Il est indiqué dans le traitement aigu de l'infarctus du myocarde et de l'embolie pulmonaire mais également dans l'accident vasculaire cérébrale ischémique.

Bien que non totalement élucidé, le mécanisme d'action de l'altéplase, également appelé activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA), implique une hydrolyse du plasminogène en plasmine. Cette dernière activerait le complément entraînant une dégranulation mastocytaire et aboutirait également au clivage du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) en bradykinine, le tout aboutissant à l'apparition d'un AE.

Le mécanisme d'action de l'altéplase aboutissant à un AE est résumé dans le schéma ci-dessous :



**Figure 8 :** Mécanisme d'action de l'altéplase pouvant expliquer la survenue d'un AE (adapté de M.D.Hill *Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke (49)*)

Dans certaines études, le délai de survenue de l'AE a été observé entre 5 minutes (donc en cours de traitement) et jusqu'à plus de 180 minutes après le début d'administration de l'altéplase et possiblement après la perfusion (pour les experts du CREAK le risque persisterait pendant 4 heures). (49,50)

L'IEC, diminuant la dégradation de la bradykinine, son association à l'altéplase augmente le risque de survenue d'AE.

La littérature indique que la survenue d'AE sous altéplase (à prédominance oro-linguale mais pouvant atteindre la face) est estimée entre 1,7 et 5,1% des patients traités par cette molécule lors du traitement des AVC ischémiques. (51)

L'AE sous altéplase peut être uni ou bi-latéral et dans ce dernier cas, il est souvent controlatéral à l'hémisphère siège de l'AVC.

Le traitement de l'AE sous altéplase est empirique et consiste le plus souvent en l'utilisation d'anti-H1 et de corticoïdes, et nécessitant parfois une intubation. Si besoin, comme pour les molécules intervenant sur les peptidases dégradant la bradykinine, le traitement substitutif par concentré de C<sub>1</sub> inhibiteur semble également efficace (Berinert®) de même que l'icatibant (Firazyr®) (d'après le CREAK). L'association de l'altéplase à un IEC ne fait pas l'objet de recommandations particulières en termes d'interactions médicamenteuses selon le thésaurus, mais il convient d'accroître la surveillance lors de l'utilisation concomitante de ces deux molécules.

## **5 Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont répertoriées dans le Thésaurus publié par l'ANSM. Plusieurs associations médicamenteuses impliquant les IEC sont reconnues comme majorant le risque de survenue d'AE.

Ces interactions médicamenteuses et leurs niveaux sont rappelés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Interactions médicamenteuses d’après le Thesaurus des interactions médicamenteuses de l’ANSM (52)**

<b>Médicaments associés</b>	<b>Niveaux d’interactions</b>	<b>Commentaires</b>
IEC + SACUBITRIL	Contre-indication	Augmentation du risque d'angioedème
IEC + ESTRAMUSTINE	Déconseillé	Risque de majoration des effets indésirables à type d'oedème angio-neurotique (angio-oedème).
IEC + TEMSIROLIMUS ou SIROLIMUS (inhibiteurs mTor)	A prendre en compte	Augmentation du risque d'angioedème

D’autres molécules ou classes thérapeutiques telles que les Gliptines ou le Racécadotril (TIORFAN®) ne sont pas mentionnées dans ce thésaurus, mais la prudence reste de mise et la surveillance doit être étroite lors de l’association d’un IEC avec une molécule de ce type étant donné que, de par leur mécanisme d’action, elles favorisent l’accumulation de la bradykinine en s’opposant à sa dégradation, donc la survenue d’AE.

## **ETUDE**

### **1. Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). La BNPV, créée en 1985 centralise, sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). (53).

#### **1.1 Extraction des données**

L'extraction a été réalisée le 21 Octobre 2014 sur la période 2004 – 2014 (entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2004 et le 21 Octobre 2014) avec les mots-clés suivants :

- Pour l'effet indésirable : « angioedème » et « gonflement des tissus mous et œdèmes » (« Oral soft tissue swelling and oedema »)
- Pour la molécule : un ou plusieurs IEC, utilisés seuls ou en association, qu'il soit codé comme suspect ou concomitant.

La liste des spécialités composées d'un IEC disponible en France lors de la période d'étude a été déterminée à partir de la base de données publique des médicaments et le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

A noter que s'il existe plusieurs formes ou dosages, la date de la première autorisation de mise sur le marché (AMM) avec la substance active seule (la plus ancienne) est mentionnée.

- BENAZEPRIL (CIBACENE® AMM : 29-Juin-1990; BRIEM® AMM : 27-Juillet-1990),
- BENAZEPRIL CHLORHYDRATE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = BRIAZIDE®, CIBADREX®
- CAPTOPRIL (LOPRIL® AMM : 20-Février-1981; CAPTOLANE® AMM : 20-Février-1984; NOYADA® (solution buvable) AMM: 14-Juin-2017),

- CAPTOPRIL + HYDROCHLOROTHIAZIDE = CAPTEA®, ECAZIDE®
- CILAZAPRIL (JUSTOR® AMM : 19-Sep-1990 ; Déclaration d'arrêt de commercialisation: 30/06/2016),
- ENALAPRIL (RENITEC® AMM : 22-Mar-1984),
- ENALAPRIL MALEATE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = CO RENITEC®
- ENALAPRIL MALEATE + LERCANIDIPINE CHLORHYDRATE = LERCAPRESS®, ZANEXTRA®
- FOSINOPRIL (FOZITEC® AMM : 04-Mar-1992),
- FOSINOPRIL SODIQUE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = FOZIRETIC® (NSFP)
- IMIDAPRIL (TANATRIL® AMM : 28-Sep-1998 ; Déclaration d'arrêt de commercialisation: 15/12/2015),
- LISINOPRIL (ZESTRIL®, PRINIVIL® AMM : 06-Oct-1987),
- LISINOPRIL DIHYDRATE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = ZESTORETIC®
- MOEXIPRIL (MOEX® AMM : 20-Aug-1996 ; Déclaration d'arrêt de commercialisation: 24/11/2015),
- PERINDOPRIL (COVERSYL® 2 et 4 mg AMM : 22-Jun-1988 ; COVERSYL® 8 mg AMM : 16-Dec-2003 ; BIOCOVERSYL® 2.5 mg, 5 mg et 10 mg AMM: 25-Nov-2004),
- PERINDOPRIL ARGININE + INDAPAMIDE = BIPRETERAX®, PRETERAX®, PRETERVAL®
- PERINDOPRIL ARGININE + BISOPROLOL HEMIFUMARATE = COSIMPREL®
- PERINDOPRIL ARGININE + AMLODIPINE BESILATE = COVERAM®
- PERINDOPRIL ARGININE + INDAPAMIDE + AMLODIPINE BESILATE = TRIPLIXAM®
- PERINDOPRIL ERBUMINE + INDAPAMIDE = PARATERAX®
- QUINAPRIL (ACUITEL®, KOREC® AMM : 14-Apr-1989),
- QUINAPRIL CHLORHYDRATE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = ACUILIX®

- RAMIPRIL (TRIA TEC® 10 mg AMM : 07-Feb-2003 ; TRIA TEC® 2,5 mg et 5 mg AMM : 05-May-2004 ; TRIA TEC® 1,25 mg AMM : 10-May-2004 ; TRIA TECKIT® (instauration traitement) AMM : 28-Jul-2004),
- RAMIPRIL + HYDROCHLOROTHIAZIDE = COTRIATEC®
- TRANDOLAPRIL (GOPTEN®, ODRIK® AMM : 19-Feb-1992),
- TRANDOLAPRIL + VERAPAMIL CHLORHYDRATE = TARKA LP®
- ZOFENOPRIL (ZOFENIL® AMM : 29-Mar-1999 ; TEOULA® AMM : 25-May-1999)
- ZOFENOPRIL CALCIQUE + HYDROCHLOROTHIAZIDE = COTEOULA®, ZOFENILDUO®

## 1.2 Sélection des cas d'AE sous IEC

Les critères d'inclusion étaient :

- Cas de pharmacovigilance d'AE bradykinique dans lequel la responsabilité d'un IEC est évoquée (codé en suspect ou concomitant).

Les critères d'exclusion étaient :

- Cas issus des firmes pharmaceutiques
- Cas survenant chez des personnes âgées de moins de 18 ans.
- Cas où une autre étiologie est retenue (AE histaminiques avec urticaire par exemple) ou dont la biologie n'était pas compatible avec celle d'un AE sous IEC (déficit en C<sub>1</sub> inhibiteur évoquant une origine héréditaire ou acquise).
- Cas insuffisamment documentés
- Cas doublons

L'ensemble des cas et des critères d'inclusion et d'exclusion ont été revus par une personne expérimentée en pharmacovigilance.

### 1.3 Eléments recueillis

Pour chaque cas, les éléments recueillis étaient :

- Concernant le patient :
  - Age
  - Sexe
  - Poids et taille avec calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) selon la formule suivante :  
 $\text{poids} / \text{taille}^2$  quand les données étaient disponibles.
  - Antécédents médicaux
  - Couleur de la peau : les personnes de couleur noire (afro-américaines) sont plus à risque de développer un AE. (53)
  - Associations à des médicaments connus pour entraîner des AEs et/ou potentialiser leur risque de survenue en association avec un IEC: gliptines (41–43), sartans, estramustine (45) ou immunosuppresseurs (13,44,54), les inhibiteurs de néprilysine.
  
- Concernant l'effet indésirable :
  - Gravité.

Si plusieurs critères de gravité ont été codés pour un même cas, le critère le plus grave a été pris en compte. Pour rappel, par ordre d'importance des critères de gravité on retrouve le décès puis la mise en jeu du pronostic vital, l'invalidité, l'hospitalisation et enfin les cas jugés médicalement significatifs (indiqués dans la catégorie « autre »). (53)

- Nom de la molécule en cause
- Localisation de l'AE (si plusieurs localisations, la localisation la plus sérieuse a été privilégiée mais les autres localisations ont pu être indiquées) : une localisation ORL (langue, pharynx, larynx, luette) de l'AE est considérée comme plus sérieuse qu'une localisation faciale (visage, lèvres, joues, paupières). La localisation au niveau de la face

étant elle-même plus sérieuse qu'une localisation « autre » (mains, membres, organes génitaux)

- Délai de survenue du premier épisode d'AE par rapport au début du traitement par l'IEC ou des autres traitements potentiellement en cause
- Nombre d'épisodes d'AE (que le traitement IEC soit en cours ou arrêté)
- Temps écoulé entre le premier et le dernier épisode d'AE décrit
- Examens complémentaires
- Prise en charge : traitements utilisés
- CRPV ayant saisi le cas

#### **1.4 Répartition géographique des signalements**

Une répartition géographique des cas notifiés a été réalisée sur une carte de France avec la mention de l'existence d'un centre de référence coordonnateur, d'un centre de référence constitutif ou d'un centre de compétence sur les AE dans la même structure hospitalière (CHU).

Un centre de référence, regroupe des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées dans une maladie rare comme l'AE par exemple. Il reçoit des financements de l'état dans le cadre des missions d'intérêt général. Un centre de compétence est identifié par un centre de référence et désigné par les agences régionales de l'hospitalisation. Son rôle est d'assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile, et de participer à l'ensemble des missions du centre de référence auquel il est rattaché.

#### **1.5 Analyse du nombre de cas par molécule en fonction des données de vente**

Le nombre de boîtes pour chaque IEC vendues en ambulatoire a été obtenu à partir des données MEDIC'AM (55). Elles ont été confrontées aux nombres de cas d'AE rapportés pour chaque molécule. La posologie de la totalité des IEC, sauf le Captopril, consiste en une prise unique

quotidienne (un comprimé). Une analyse de corrélation entre le nombre de boîtes vendues en ambulatoire et le nombre de cas d'AE signalés pour chaque molécule a été réalisée en excluant le Captopril du fait de sa posologie différente.

## **2. Analyse statistique**

Les données ont été colligées dans un fichier Excel.

Les valeurs quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart type ou médiane afin d'être le plus explicites possible.

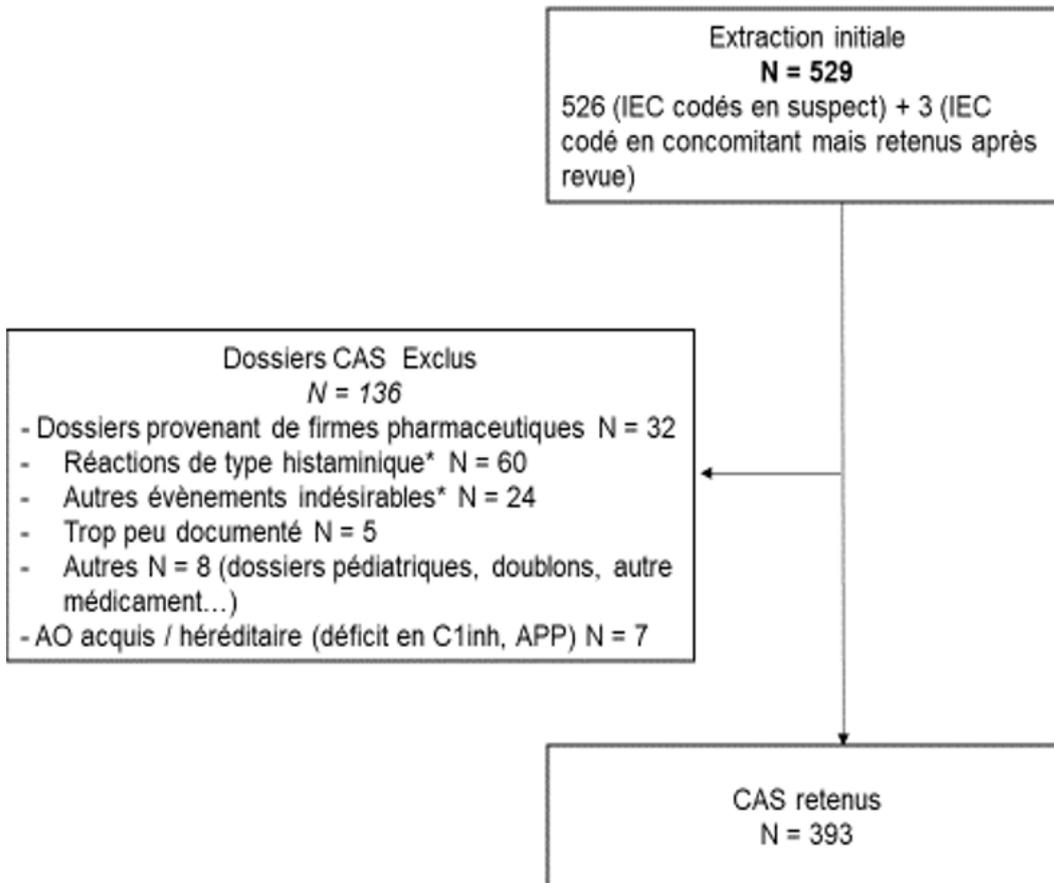
Les valeurs qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

Pour confronter le nombre de boîtes d'IEC vendues par rapport au nombre de cas d'AE par molécule, le calcul du coefficient de corrélation a été réalisé à l'aide d'une fonction d'Excel.

## **3. Résultats**

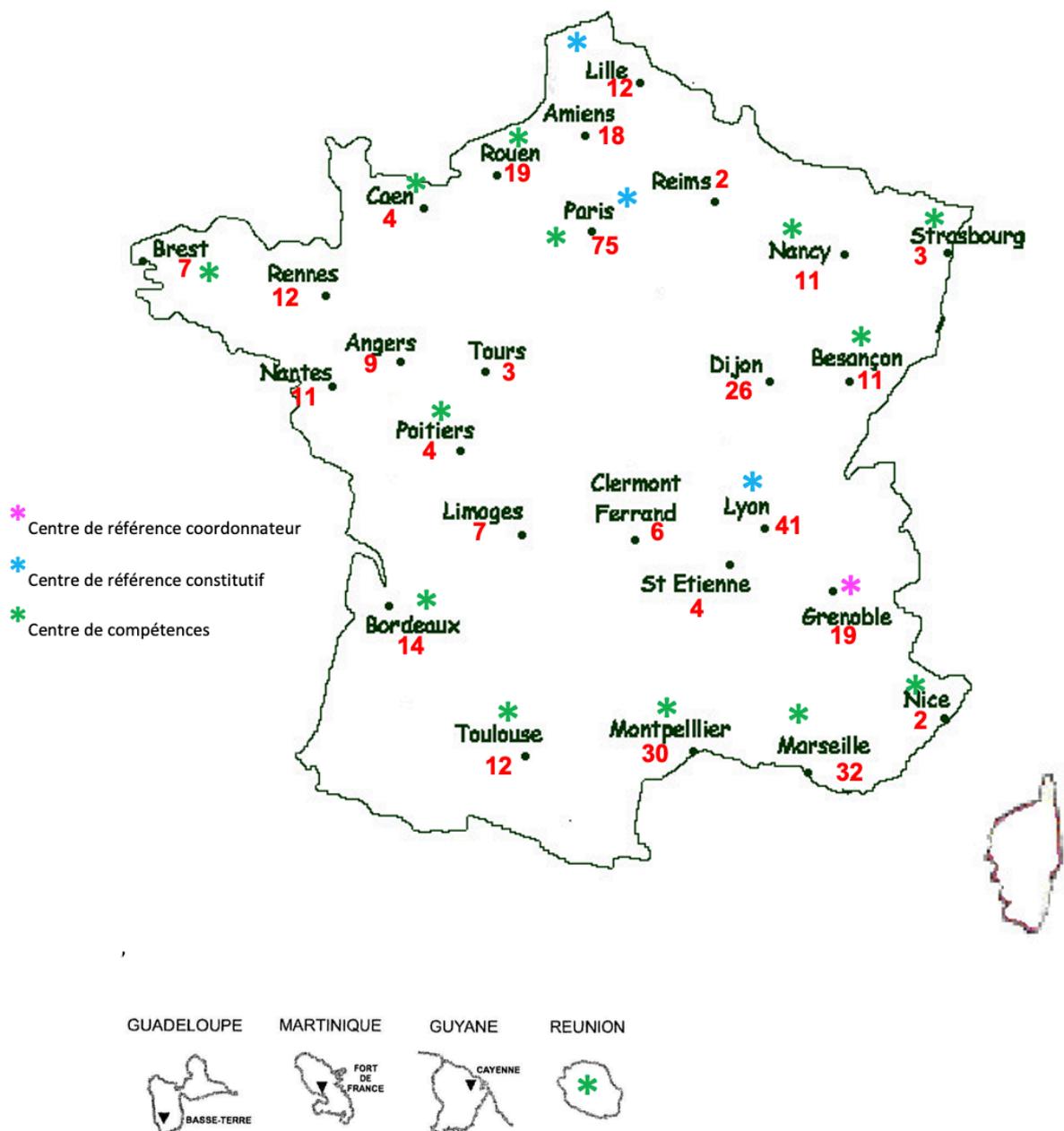
Au total, 529 cas d'AEs ont été extraits de la BNPV. Après analyse et application des critères d'inclusion et d'exclusion, 393 cas d'AEs sous IEC ont été retenus pour notre étude.

Le diagramme ci-dessous décrit le processus de façon schématique.



**Figure 9:** Flow-chart de sélection des cas issus de la BNPV

La carte ci-dessous représente le nombre de cas d'AEs sous IEC pour chacun des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur le territoire français.



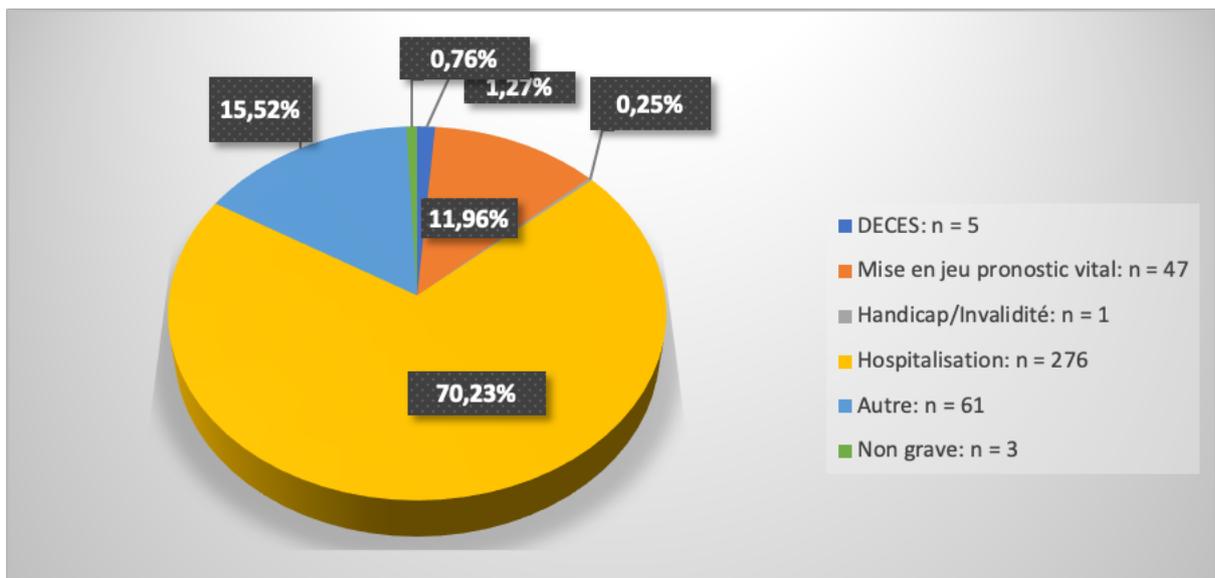
**Figure 10:** Répartition des cas selon la ville du CRPV et localisation des centres de référence/compétences des AEs à kinines.

Le CREAK situé à Grenoble est le centre de référence coordonnateur des AE.

- Critères de Gravité des dossiers :

Sur la totalité des dossiers analysés, seuls trois cas non graves ont été identifiés.

La figure 11 décrit les principaux critères de gravité retrouvés. Le principal critère de gravité est l'hospitalisation (70,21% soit 276 cas). Pour 47 cas, soit 11,96% des cas, une mise en jeu du pronostic vital est retrouvée. Cinq cas de décès ont également été rapportés.



**Figure 11:** Répartition des cas selon leur gravité

- Description de la population des dossiers analysés :

Les hommes représentent 63,4% (n = 249) de la population. On a aussi calculé le sexe ratio :  $249/144 = 1,73$ .

L'âge moyen des patients est de 67,2 ans, (écart-type = 13,97), l'âge médian est de 68.0 ans (minimum 30 ans ; maximum 102 ans).

Dans notre étude, l'indice de masse corporelle (IMC) a pu être calculé pour 80 patients (soit environ 20%). Parmi eux, on a recensé :

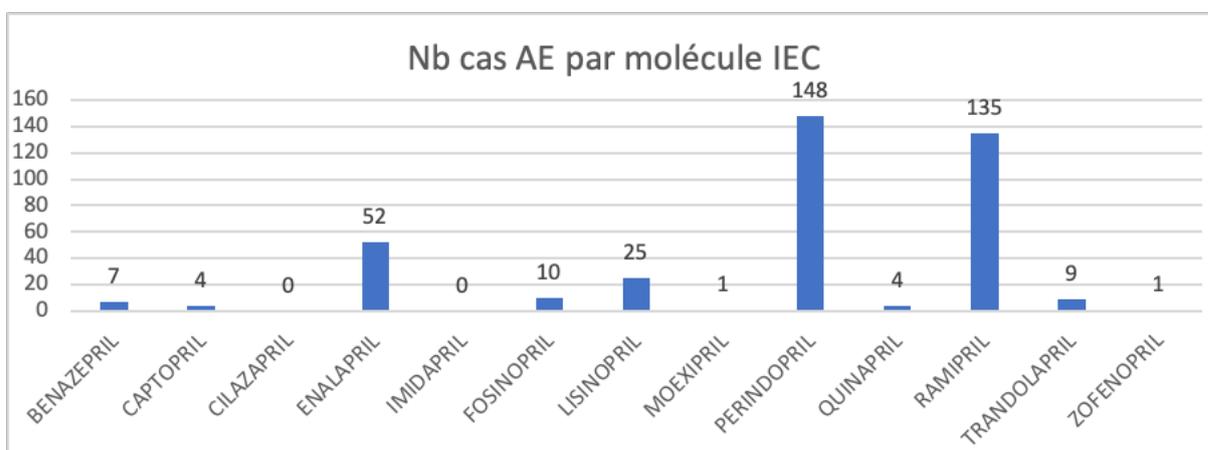
- 3 patients (3,75%) maigres (IMC entre 16,5 et 18,5),
- 29 patients (36,25%) de corpulence normale (IMC entre 18,5 et 25),
- 33 patients (41,25%) en surpoids (IMC entre 25 et 30),
- 8 patients (10%) en obésité modérée (IMC compris entre 30 et 35)
- 5 patients (6,25%) considérés en obésité élevée (IMC compris entre 35 et 40).
- 2 patients (2,5%) ont été identifiés comme souffrant d'obésité morbide (IMC > 40)

Pour trois autres cas, le terme de « surpoids » ou « surpoids majeur » est mentionné dans les antécédents, sans qu'il ne soit possible de l'objectiver par le calcul car l'information du poids et/ou de la taille est manquante.

Même si la donnée était rarement mentionnée, nous avons noté que quatre personnes avaient la peau de couleur noire puisque leur origine africaine était indiquée.

- Médicaments en cause

L'histogramme ci-dessous illustre le nombre de cas d'AE pour chaque IEC disponible sur le marché en France (ou l'ayant été comme le MOEXIPRIL).



**Figure 12:** Nombre de cas d'AE par molécule IEC

\*l'addition du nombre de cas pour chacun des IEC est supérieure au nombre de dossiers car un patient peut recevoir plusieurs IECs.

Les IEC les plus souvent impliqués dans la survenue d'AE sont le perindopril et le ramipril.

- Caractéristiques spécifiques des AE :

**Tableau 2 : Caractéristiques des Angioedèmes**

Critères	n (%)
<b>Localisation</b>	
- ORL	229 (62,9%)
- Facial	138 (37,9%)
- Autre	18 (4,9%)
- > 2 localisations	134* (36,8%)
<b>Délai de survenue</b>	
- < 1 jour	34 (8,7%)
- [1 jour-1 mois]	104 (26,4%)
- [1 mois-1 an]	69 (17,6%)
- > 1 an	133 (33,8%)
<b>Récidive **</b>	
- Sous traitement	175
- A l'arrêt du traitement	42
Délai de récurrence après le premier épisode	
- ≤1 mois	31(16,1%)
- > 1 mois	116 (60,4%)
- Délai non renseigné	45 (23,4%)
<b>Evolution</b>	
- Guérison sans séquelle	342 (87,0%)
- Guérison en cours	21 (5,3%)

- Non guéri	8 (2,0%)
- Inconnue	17 (4,3%)
- Décès	5 (1,3%)

---

\* la localisation de l'AE est rapportée dans 364 cas.

\*\* Récidive : plusieurs épisodes de récurrences sont possibles pour un même patient aussi bien sous traitement que à l'arrêt du traitement.

Les AE ont une localisation au niveau de la sphère ORL (langue, larynx) dans plus de la moitié des cas (62,9%), ce qui constitue un critère de gravité puisque l'obstruction des voies aériennes supérieures peut s'avérer fatale. La localisation faciale est également fréquente (37,9%). Les AE peuvent avoir plusieurs localisations pour un même patient.

Dans la plupart des cas, les patients guérissent sans aucune séquelle (n=342, 87,0%) mais cinq décès (1,3%) ont néanmoins été rapportés.

Le délai de survenue des AE est dans de nombreux cas compris entre un jour et un mois (n=104, 26,4%), mais il n'est pas rare que ce délai dépasse un an (n=133, 33,8%) notamment si plusieurs épisodes d'AE se produisent sous traitement IEC, le dernier épisode peut survenir plus d'un an après le début du traitement par un IEC, avant que le diagnostic d'AE ne soit établi.

Pour 192 patients, la description de la survenue de plusieurs épisodes d'AE en cours de traitements (parfois jusqu'à plus de 10 épisodes), donc de récurrences, avant la confirmation du diagnostic traduit une errance diagnostique qui peut être plus ou moins longue (en général comprise entre 7 et 12 ans selon les données de la littérature). (15).

Une fois le diagnostic d'AE établi, les 42 patients pour lesquels on retrouve une récurrence de l'AE après l'arrêt de l'IEC, l'expérimentent dans les conditions suivantes :

- Reprise d'un sartan : 9
- Reprise d'un IEC : 2
- Pas de reprise d'un IEC ou d'un sartan : 31

La prise en charge est détaillée dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Prise en charge des Angioedèmes**

Critères	n
<i>Acte manuel (intubation, ventilation...)</i>	62
<b>Prise en charge non spécifique*</b>	N= 260 (66,2%)
- Adrénaline	89
- Anti-histaminiques	100
- Corticoïdes	254
- Dexchlorpheniramine (POLARAMINE)	118
<b>Prise en charge spécifique*</b>	N = 133 (33,8%)
Acide Tranexamique (EXACYL)	75
C <sub>1</sub> inhibiteur (BERINERT)	33
Icatibant (FIRAZYR)	86

\* L'addition de toutes les sous-sections peut être supérieure au chiffre indiquant le nombre de prise en charge spécifique ou non spécifique (N) car dans un même cas un patient peut bénéficier de plusieurs traitements.

La prise en charge des AE se fait dans un premier temps souvent de façon non spécifique (66,2%) avant que le diagnostic ne soit posé, car il s'agit d'un un contexte d'urgence.

Concernant les interactions médicamenteuses :

On retrouve une interaction médicamenteuse potentielle ou avérée pour 85 cas (soit 21,6% des cas).

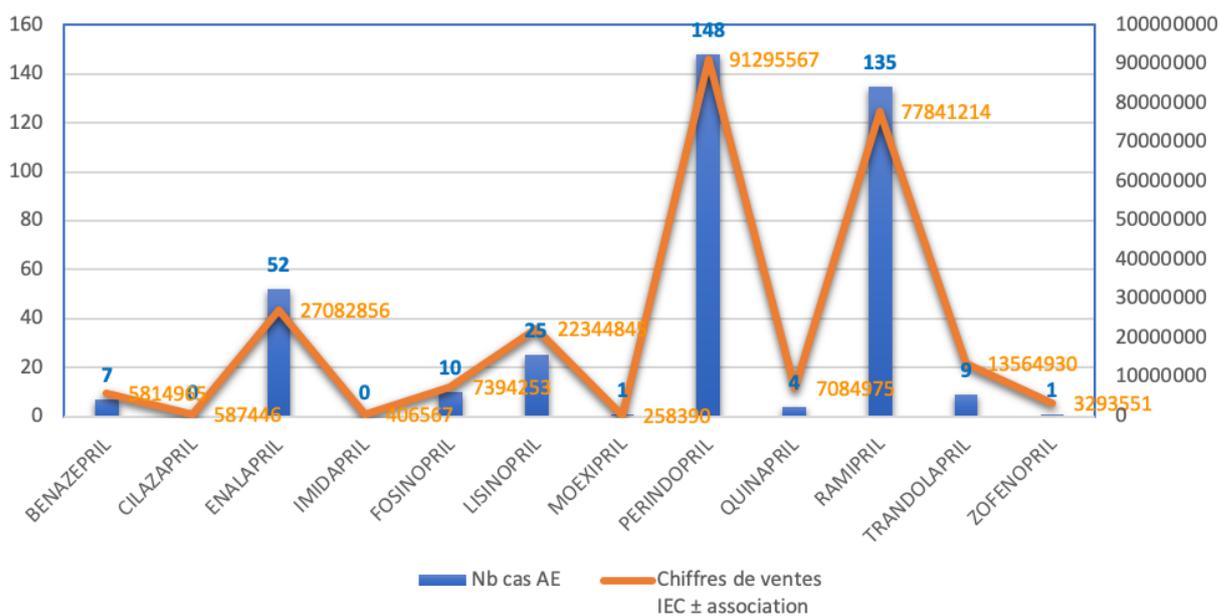
Les médicaments associés en cause sont:

- Sartans : 26 cas (30,6%)
- Gliptines : 16 cas (18,8%)
- Immunosuppresseurs : 25 cas (29,4%)
- Estramustine : 4 cas (4,7%)
- Autres médicaments (connus pour provoquer des AE ou ayant un mécanisme d'action impliquant la bradykinine) :
  - RACECADOTRIL : 11 cas (12,9%)
  - ALTEPLASE : 3 cas (3,5%)

#### **4. Analyse de corrélation**

La figure 13 présente le nombre de boîtes vendues d'IEC en France sur la période 2004 – 2014 pour chaque IEC commercialisé en France et le nombre de cas d'AE rapporté avec chaque molécule sur la même période.

### Cas d'AE vs chiffres de ventes



**Figure 13:** Nombre de boîtes d’IEC vendues en France entre 2004 et 2014 (source MEDIC’AM et nombre de cas d’AE enregistrés dans la BNPV par molécule sur la même période).

Le coefficient de corrélation calculé est de 0.99. La valeur du coefficient de corrélation proche de 1 démontre que le nombre de boîtes d’IEC vendues et le nombre de cas de Pharmacovigilance rapportés sont corrélés.

## 5. Discussion

### Principaux résultats :

Cette étude décrit les caractéristiques d'une série de 393 cas d'AE sous IEC survenus pendant 10 ans en France. La plupart de ces cas d'AE sont graves, avec notamment cinq décès. La localisation est surtout ORL (linguale ou laryngée), ce qui est un critère de gravité en raison du risque d'obstruction des voies aériennes supérieures. On constate une récurrence dans 192 cas (48,8%). 147 patients (76% de ceux qui récidivent) font plusieurs épisodes d'AE pendant leur traitement par un IEC (parfois plus de dix) ce qui démontre une errance diagnostique avant que la cause de l'AE ne soit détectée et le traitement arrêté. La prise en charge est très variable et principalement non spécifique. Une interaction médicamenteuse est retrouvée dans environ 21% des cas. Enfin, il ne semble pas y avoir un IEC plus souvent en cause que les autres au vu de l'analyse de corrélation qui retrouve un coefficient proche de 1.

### Limites :

Il s'agit d'une étude rétrospective, les dossiers n'ont pas pu être complétés et documentés de façon plus exhaustive ou spécifique. Certaines données sont manquantes ou insuffisamment explicitées (délai de survenue, récurrences, ethnie, nombre d'épisodes AE...).

Un biais inhérent à toutes les études de pharmacovigilance est le biais de sous-notification (56) qui se définit comme le faible taux de cas rapportés et enregistrés dans les bases de Pharmacovigilance par rapport au nombre de cas (survenue d'effets indésirables) qui se produisent en réalité. La sous-notification en matière de Pharmacovigilance n'est pas spécifique à la France, elle est observée dans presque tous les pays.(57) Même dans les pays disposant d'un système de Pharmacovigilance robuste et performant, la notification des effets indésirables graves ne dépasse guère les 10%. De plus, les premiers pays inclus dans le programme international de pharmacovigilance de l'OMS (58) reçoivent en général 200 notifications par million d'habitants et par an, provenant de 10% des médecins. En France, le nombre de notification est estimée à 513 notifications/million d'habitants.

En 2014, 46 497 cas d'effets indésirables ont été déclarés à l'ANSM par les CRPV dont 30 156 cas graves et 1983 déclarés par les patients ainsi que 26 478 cas d'effets indésirables graves en provenance des laboratoires pharmaceutiques. A titre de comparaison, en 2018, 71 130 cas d'effets indésirables ont été recueillis et enregistrés par les CRPV dont 20 192 effets déclarés par des patients ainsi que 59 371 cas d'effets indésirables déclarés via les laboratoires pharmaceutiques. (59) (60)

Une autre limite tient au fait que des données sont parfois manquantes. Notamment certains éléments comme l'origine ethnique qui n'est pas une information souvent disponible en France contrairement à certains pays, comme les États-Unis, où l'ethnie fait partie des éléments demandés dans le formulaire MedWatch lors d'un signalement de pharmacovigilance en raison de caractéristiques spécifiques à certains groupes ethniques. (61)

Enfin, la récurrence et le nombre exact d'AE présentés par le patient au cours de sa vie ainsi que leur survenue avant ou après l'arrêt du traitement IEC sont des notions difficiles à appréhender de façon exhaustive et certaine car elles dépendent du degré de détails et de la documentation des dossiers.

### **Points forts de l'étude :**

Cette étude a inclus un nombre important de cas et mis en lumière la quantité et la qualité des données recueillies par le réseau des CRPV français. Elle a une portée nationale et permet donc une vue d'ensemble des AE survenus en France lors d'une période donnée. De plus les critères étudiés dans chaque dossier étaient nombreux et variés.

### **Comparaison par rapport aux données de la littérature :**

La confrontation de nos résultats portant sur les spécificités et facteurs de risques des AE sous IEC a parfois montré des écarts avec les données rapportées dans la littérature :

- **Sexe Féminin:**

dans notre étude, les patients sont majoritairement des hommes (63.4%). Le sexe ratio de 1.73 ne confirme pas les données de littérature qui décrivent une tendance à une prédominance féminine. (62)

- **Age supérieur à 65 ans :** (63)

avec une moyenne d'âge de 67.2 ans, notre échantillon d'étude est en accord avec les données de la littérature.

- **Augmentation des AE sous IEC chez les patients d'origine africaine** (couleur de peau noire) : cette information n'est pas souvent disponible dans les dossiers de Pharmacovigilance français car non recueillie de façon systématique, contrairement aux cas de Pharmacovigilance américains. Dans notre série, l'origine du patient ou sa couleur de peau est précisée dans seulement 4 dossiers sur 393 soit environ seulement 1% des cas ; ce pourcentage n'est pas en accord avec les caractéristiques de la population générale.

D'autres facteurs de risque décrits dans la littérature (tabagisme, allergies saisonnières, rash médicamenteux) n'ont pas été recherchés dans notre échantillon, car non rapportés dans les dossiers de pharmacovigilance sélectionnés.

Les substances médicamenteuses décrites comme potentialisant la survenue d'AEs (gliptines, sartans, racécadotril, immunosuppresseurs, estramustine) ont été retrouvées dans 85 dossiers (21,6%). Il est logique de supposer qu'en raison de leur mode d'action et de leurs propriétés pharmacologiques, ils puissent augmenter le risque de survenue d'AE. Néanmoins, il est parfois difficile de déterminer si ce risque accru est dû aux mécanismes d'action seuls de ces molécules ou également aux comorbidités qu'ils traitent.

La localisation, ORL le plus souvent (229 occurrences, 62,9%), est conforme aux données de la littérature. (3)

Le délai de survenue d'un AE après initiation d'un traitement sous IEC est variable. Selon la littérature, un AE survient le plus souvent dans les trois premiers mois suivant le début du traitement. Cette donnée est plutôt en contradiction avec notre étude dans laquelle la majorité des AE surviennent dans le mois suivant le début d'un traitement par IEC (104 cas, 26,4%) et surtout plus d'un an après avoir commencé le traitement avec un IEC (133 cas, 33,8%).

Le traitement de l'AE bradykinique doit non seulement permettre la gestion des crises aiguës mais également la mise en place d'une prophylaxie à court et long terme. Des protocoles de traitement sont régulièrement élaborés et révisés par les experts du CREAK. Ils sont disponibles en ligne sur le site AngioedèmeXpert. Ce site propose des outils et des recommandations pour la prise en charge des AE bradykiniques notamment ceux induits par les IEC (64)

Dans nos dossiers, les traitements le plus souvent retrouvés sont l'icatibant, l'acide tranexamique et les concentrés de C<sub>1</sub> inhibiteur. Ces traitements sont conformes aux recommandations officielles (65) qui préconisent :

- Pour les crises sévères (toute atteinte au-dessus des épaules ; crises abdominales avec EVA supérieur à 5) : l'utilisation le plus rapidement possible de l'icatibant (Firazyr®) et des concentrés de C<sub>1</sub> inhibiteur (Bérinert® ou Cinryze®).
- Pour la prophylaxie à long terme, qui est à envisager chez tout patient ayant plus de 5 crises par an, la prise de traitements oraux comme le danazol (Danatrol®) et l'acide tranexamique (Exacyl®) est recommandée.
- L'acide tranexamique peut également être utilisé dans les crises modérées d'AE.

Si aucun produit n'a officiellement l'AMM dans le traitement des AE sous IEC, les mêmes produits sont utilisés que dans l'AEH en accord avec les protocoles élaborés par le CREAK. L'icatibant (Firazyr®) a démontré son efficacité dans le traitement des AE sous IEC (66). La mesure primordiale et prioritaire dans la prise en charge d'un AE sous IEC est l'arrêt de l'IEC. Dans nos dossiers, cette notion d'arrêt n'est parfois pas clairement explicitée ou omise.

Bien que n'ayant pas souvent démontré leur bénéfice dans le traitement des AE sous IEC, les concentrés de C<sub>1</sub> inhibiteur sont souvent administrés en première intention car leur efficacité dans les AEH est reconnue et bien démontrée. Dans tous les cas, les corticostéroïdes et anti-histaminiques sont souvent administrés car il est difficile d'exclure une composante liée à une libération d'histamine à l'angioedème. De plus, lors du traitement d'une crise d'AE et si le diagnostic d'AE sous IEC n'est pas encore établi, ces deux classes thérapeutiques sont presque systématiquement utilisées. Une fois le diagnostic d'AE sous

IEC posé, la recommandation est de ne plus prescrire de médicaments qui induisent une accumulation de bradykinine, même si leur introduction peut être rediscutée au cas par cas par les médecins internistes particulièrement. Finalement, que la prise en charge soit spécifique ou non, il n'est pas rare qu'un patient reçoivent plusieurs traitements destinés à soigner l'AE.

La récurrence d'AE est une notion difficile à définir principalement par manque d'information dans les dossiers. La poursuite ou l'arrêt de l'IEC n'est parfois pas clairement spécifié ce qui ne permet pas de conclure à une récurrence d'AE avant ou après l'arrêt du traitement, même si plusieurs épisodes d'AE sont décrits.

Le coefficient de corrélation entre le nombre d'AE par IEC et le chiffre de vente d'IEC est proche de 1. Ainsi, il ne ressort pas une molécule IEC qui serait plus en cause qu'une autre par rapport à la survenue d'AE. Cela confirme qu'il s'agit d'un effet classe commun à tous les IEC.

La méconnaissance ou la confusion d'un AE bradykinique sont fréquentes chez les professionnels de santé comme en témoigne un questionnaire (quiz) diffusé sur les réseaux sociaux en Juin 2018 sur Twitter sous le lien suivant :

[https://twitter.com/reseau\\_crpv/status/1012626447683473409?s=21](https://twitter.com/reseau_crpv/status/1012626447683473409?s=21)

La question était la suivante :

**Lequel de ces médicaments n'est PAS connu pour être à l'origine d'AEs bradykiniques ? :**

- Ramipril (TRIA TEC)
- Sitagliptine (JANUVIA)
- Racecadotril (TIORFAN)
- Vérapamil (ISOPTINE)

Seulement 16% des participants ont choisi la bonne réponse qui était le vérapamil (soit 45 votes sur 282).

Cette constatation démontre la nécessité d'informer et de sensibiliser les professionnels de santé sur la possibilité de survenue d'AE lié à la prise d'IEC afin d'optimiser le traitement et de raccourcir le délai de prise en charge des patients. (67)

## **Conclusion**

L'AE sous IEC est un effet indésirable attendu de cette classe de médicaments. La gravité de cet événement, l'utilisation répandue des IEC et la potentialisation de sa survenue avec des associations médicamenteuses rendent primordiale sa détection par les professionnels de santé. Il faut rester particulièrement vigilant par rapport au nombre d'AE qu'un patient peut expérimenter dans sa vie mais aussi aux facteurs favorisants et au risque de récurrence. Si l'arrêt de l'IEC reste la mesure primordiale à prendre, des traitements spécifiques, d'abord utilisés dans l'AE héréditaire se sont révélés efficaces dans l'AE sous IEC. La formation et l'alerte des soignants sont indispensables pour en améliorer la gestion et diminuer l'errance diagnostique.

## CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme DAVID Caroline

Un angioedème est une infiltration liquidienne localisée des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux. L'augmentation de la perméabilité vasculaire liée au relargage de médiateurs divers (histamine, tryptase, leucotriènes, bradykinine...) est à l'origine de son apparition. Il en existe plusieurs types mais notre étude s'est concentrée sur les angioedèmes bradykiniques acquis d'origine médicamenteuse, induits par les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion. L'objectif principal de ce travail est une description approfondie des caractéristiques de ces angioedèmes. Pour mener cette étude rétrospective descriptive, une requête a été effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance sur une période de 10 ans (de 2004 à 2014). Au total, sur les 529 cas d'angioedèmes extraits, 393 ont été retenus. L'âge moyen des patients était de 67,2 +/- 14 ans et les hommes représentaient 63,4% des patients. Les principales localisations de l'angioedème étaient ORL (n=229, 62,9%) et faciales (n=138, 37,9%). Les principaux critères de gravité étaient l'hospitalisation (n=270, 70,3%) et la mise en jeu du pronostic vital (n=47, 12,0%). Un décès était rapporté pour 5 cas (1,3%). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion les plus souvent en cause étaient le périmdopril (n=148, 37,7%) et le ramipril (n=135, 34,4%). L'analyse de corrélation entre le nombre d'angioedèmes par molécule et les chiffres de vente de chaque molécule retrouvait un coefficient à 0,99. Le délai de survenue des angioedèmes est compris entre un jour et un mois pour 104 cas (26,4%) et supérieur à un an dans 133 cas (33,8%). L'évolution des patients était favorable dans la majorité des cas avec 342 patients (87,0%) qui ont guéri sans séquelle. Une interaction médicamenteuse était retrouvée dans 85 cas (21,6%), principalement avec les sartans (n=26, 30,6%) et les immunosuppresseurs (n=25, 29,4%) mais également avec les gliptines (n=16 cas, 18,8%), les inhibiteurs de la néprilysine comme le racécadotril (n=11, 12,9%) et de façon plus anecdotique l'estramustine (n=4, 4,7%). Enfin, une récurrence de l'angioedème était rapportée dans 192 cas soit 48,9% le plus souvent sous traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion mais parfois après que celui-ci ait été arrêté. Les principales limites de cette étude reposaient sur son caractère rétrospectif qui a contraint à travailler sur des données figées (les dossiers n'ont pu être complétés ou documentés plus spécifiquement et les données étaient parfois manquantes) ainsi que sur le biais de sous-notification inhérent à toutes les études de pharmacovigilance. Néanmoins, cette étude a révélé plusieurs points forts car elle a inclus un nombre important de dossiers, reflétant la qualité de recueil et d'analyses des centres régionaux de pharmacovigilance et les critères étudiés étaient nombreux et variés. Si certains facteurs de risque décrits dans la littérature comme l'origine ethnique (couleur de peau noire) ou le sexe féminin n'ont pas été confirmés par notre étude, il est à noter que l'âge supérieur à 65 ans, la localisation des angioedèmes et la prise en charge étaient alignées avec les données existantes et les recommandations officielles.

Le diagnostic d'un angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion demeure primordial puisqu'il

peut avoir des conséquences dramatiques. Les professionnels de santé doivent donc être sensibiliser à cet évènement indésirable afin de le reconnaître rapidement, optimiser la prise en charge des patients et limiter l'errance diagnostique.

**Le Président de la thèse,**  
Professeur L. ZIMMER

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 8/12/2020

**Professeur Luc ZIMMER**  
CERMEP - imagerie du vivant  
Groupement Hospitalier Est  
59 boulevard Pinel  
69677 BRON Cedex



Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie  
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,  
Professeure C. VINCIGUERRA

## BIBLIOGRAPHIE

1. N.Javaud, F.Adnet, O.Fain. Angioedème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge Bradykinin-Mediated Angioedema and Emergency Medicine: Progress towards Optimising Treatment Strategies.
2. 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. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* janv 2010;40(1):50-61.
3. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. [Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema]. *Rev Med Interne.* avr 2013;34(4):209-13.
4. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2):76-85.
5. Jett GK. Captopril-induced angioedema. *Ann Emerg Med.* juin 1984;13(6):489-90.
6. Bouillet L. Diagnostic des angioedèmes héréditaires. *Presse Médicale.* janv 2015;44(1):52-6.
7. Faisant C, Armengol G, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Villier C, Lévesque H, et al. Angioedema Triggered by Medication Blocking the Renin/Angiotensin System: Retrospective Study Using the French National Pharmacovigilance Database. *J Clin Immunol.* janv 2016;36(1):95-102.
8. Rye Rasmussen EH, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema--assessment and treatment. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.* 12 nov 2012;132(21):2391-5.
9. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol.* sept 2005;53(3):373-88; quiz 389-92.
10. Hacard F, Nosbaum A, Bensaid B, Nicolas J-F, Augey F, Goujon C, et al. Angioedème

histaminique et urticaire chronique. Presse Médicale. janv 2015;44(1):37-42.

11. Boccon-gibod I. Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique ? Rev Fr Allergol. juin 2012;52(4):327-32.
12. Kaplan AP. Angioedema. World Allergy Organ J. juin 2008;1(6):103-13.
13. Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau C-A, Javaud N. Angioédèmes bradykiniques médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et autres traitements). Presse Médicale. janv 2015;44(1):43-7.
14. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol. 28 juill 2010;6(1):14.
15. Bouillet L, Boccon-Gibod I. L' ANGIOEDEME HEREDITAIRE en questions. Paris: Phase 5; 2010. 40 p.
16. Ponard D. Angioédème héréditaire : diagnostic biologique. Presse Médicale. janv 2015;44(1):57-64.
17. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. Allergy. août 2007;62(8):842-56.
18. Quincke H. Concerning the acute localized oedema of the skin. Monatsh Prakt Dermat. 1882;1:129-31.
19. Javaud N, Adnet F, Fain O. Angioédème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge. Réanimation. juill 2016;25(4):400-7.
20. Durand, Guillaume. Angioédème à bradykinine : état des lieux et nouvelles recommandations [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200625148285/anx\\_148285\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200625148285/anx_148285_fr.pdf)
21. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet Lond Engl. 15 juill 2000;356(9225):213-7.
22. Gompel A. Angioédèmes à bradykinines et hormones. Presse Médicale. janv

2015;44(1):65-9.

23. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2000;106(3):546-50.
24. Boccon-Gibod I. Angioedèmes héréditaires : traitements et éducation thérapeutique. *Presse Médicale*. janv 2015;44(1):78-88.
25. Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med*. déc 2017;10(1):15.
26. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet Lond Engl*. 4 févr 2012;379(9814):474-81.
27. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 10 nov 2011;7 Suppl 1:S9.
28. Fain O, Gobert D, Khau CA, Mekinian A, Javaud N. Angioedèmes bradykiniques acquis non médicamenteux. *Presse Médicale*. janv 2015;44(1):48-51.
29. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med*. 1 oct 2003;115(5):420-1.
30. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212-21; quiz two pages after page 221.
31. Rasmussen ER, Mey K, Bygum A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema--a dangerous new epidemic. *Acta Derm Venereol*. mai 2014;94(3):260-4.
32. 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*. 26 avr 2004;164(8):910-3.

33. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* mars 1998;18(3):171-88.
34. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
35. Sica DA, Black HR. Angioedema in heart failure: occurrence with ACE inhibitors and safety of angiotensin receptor blocker therapy. *Congest Heart Fail Greenwich Conn.* déc 2002;8(6):334-41, 345.
36. Wagner JG, Bench EM, Plantmason L. An Unusual Case of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor-Related Penile Angioedema with Evolution to the Oropharynx. *West J Emerg Med.* déc 2015;16(7):1185-7.
37. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M. Bradykinin-mediated angioedema. *N Engl J Med.* 22 août 2002;347(8):621-2.
38. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. [Non-histaminic angioedema management: diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid]. *Rev Med Interne.* déc 2004;25(12):924-6.
39. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 29 janv 2015;372(5):418-25.
40. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. Les angioédèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *Rev Médecine Interne.* avr 2011;32(4):225-31.
41. Javaud N, Achamlal J, Reuter P-G, Lapostolle F, Lekouara A, Youssef M, et al. Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Attack Severity, Treatment, and Hospital Admission in a Prospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore).* nov 2015;94(45):e1939.
42. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertens Dallas Tex* 1979. sept 2009;54(3):516-23.

43. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy*. oct 2015;70(10):1196-200.
44. Byrd JB, Woodard-Grice A, Stone E, Lucisano A, Schaefer H, Yu C, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema with transplant and immunosuppressant use. *Allergy*. nov 2010;65(11):1381-7.
45. Kamata Y, Iwamoto M, Kamimura T, Kanashiki E, Yoshio T, Okazaki H, et al. Repeated massive tongue swelling due to the combined use of estramustine phosphate and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(6):388-90.
46. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med*. févr 2015;128(2):120-5.
47. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
48. ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ENTRESTO [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200625148285/anx\\_148285\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200625148285/anx_148285_fr.pdf)
49. Hurford R, Rezvani S, Kreimei M, Herbert A, Vail A, Parry-Jones AR, et al. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2015;86(5):520-3.
50. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenço A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. janv 2015;24(1):31-40.
51. O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of Postthrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications. *The Neurohospitalist*. juill 2015;5(3):133-41.
52. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/c8f2002151b0bb58d1936f9e50ed1d55.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/c8f2002151b0bb58d1936f9e50ed1d55.pdf) (dernière visite le 04 Nov 2020)

53. Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. 2018. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier\\_2018.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf) (dernière visite le 15 Mar 2020)

54. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer H-H, Budde K. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. avr 2010;5(4):703-8.

55. Medic'AM 2004-2014 [Internet]. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-prescripteur/medic-am-2012-2014.php> (dernière visite le 08 Sep 2020)

56. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.

57. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments: guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre (UMC); 2000.

58. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf*. févr 2013;36(2):75-81.

59. RAPPORT D'ACTIVITÉ ANSM 2014 [Internet]. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/122f08c6c87a370553ed2b72d5134e88.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/122f08c6c87a370553ed2b72d5134e88.pdf) (dernière visite le 04 Nov 2020)

60. SYNTHÈSE D'ACTIVITÉ ANSM 2018 [Internet]. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/1e7d5025d0ceefcf17a2be10892402a9.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/1e7d5025d0ceefcf17a2be10892402a9.pdf) (dernière visite le 04 Nov 2020)

61. MEDWATCH FORM FDA 3500 (2/19) The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/76299/download> (dernière visite le 19 Oct 2020)
62. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* déc 2017;19(12):1377-82.
63. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* févr 2004;17(2):103-11.
64. Bouillet, Laurence. PROTOCOLE ANGIOEDEME SECONDAIRE AUX IEC [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.angioedemexpert.com/rootKit/2777/PDFs/protocoleIEC.pdf>
65. MERTES P, FLOCCARD B, JAVAUD N, GOICHOT B, BOUILLET L. Prise en charge de l'œdème angioneurotique. Congrès Médecins Conférence D'Actualisation. 2016;
66. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med.* sept 2010;56(3):278-82.
67. Angioedème bradykinique : penser aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) et aux gliptines - Point d'Information ANSM. 2019.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes

**DAVID Caroline**

**Angioedèmes induits par les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion : étude rétrospective descriptive sur 10 ans à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021, 70p.

**RESUME en français**

Un angioedème se définit comme un gonflement localisé dans les couches profondes du derme. S'il en existe plusieurs types, notre étude s'est intéressée aux angioedèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). L'objectif principal de ce travail est une description approfondie des caractéristiques de ces angioedèmes. Une requête a été effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance sur une période de 10 ans (de 2004 à 2014). Au total, sur les 529 cas d'angioedèmes extraits, 393 ont été retenus. L'âge moyen des patients étaient de 67,2 +/- 14 ans et les hommes représentaient 63,4% des patients. Les principales localisations de l'angioedème étaient ORL (n=229, 62,9%) et faciales (n=138, 37,9%). Les principaux critères de gravité étaient l'hospitalisation (n=270, 70,3%) et la mise en jeu du pronostic vital (n=47, 12,0%). Un décès était rapporté pour cinq cas (1,3%). Seuls trois cas étaient non graves. Les IEC les plus souvent en cause étaient le périmopril (n=148, 37,7%) et le ramipril (n=135, 34,4%). L'analyse de corrélation entre le nombre d'angioedème par molécule et les chiffres de vente de chaque molécule retrouvait un coefficient à 0,99. Le délai de survenue des angioedèmes est compris entre un jour et un mois pour 104 cas (26,4%) et supérieur à un an dans 133 cas (33,8%). Une interaction médicamenteuse était retrouvée dans 85 cas (21,6%), principalement avec les sartans (n=26, 30,6%) et les immunosuppresseurs (n=25, 29,4%). Enfin, une récurrence de l'angioedème était rapportée dans 192 cas soit 48,9%. Cette étude a inclus un nombre important de cas d'angioedème confirmé sous IEC. L'analyse en rétrospectif et le biais de sous-notification en pharmacovigilance constitue ses limites principales. Si le diagnostic d'un angioedème bradykinique n'est pas toujours aisé et parfois omis par les professionnels de santé, celui-ci demeure primordial pour assurer une prise en charge rapide et optimale du patient.

**MOTS CLES**

Angioedème  
Bradykinine  
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
Pharmacovigilance

**JURY**

M. ZIMMER Luc, Professeur  
Mme AUFFRET Marine, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier  
Mme MEDOR-JONNARD, Pharmacien d'officine

**DATE DE SOUTENANCE**

Lundi 4 Janvier 2021

**CONTACT**

Mail du directeur de thèse : [marine.auffret@univ-lyon1.fr](mailto:marine.auffret@univ-lyon1.fr)