

# Angioedème non histaminique lié aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : le plus difficile est d'y penser !

Angiotensin-converting enzyme inhibitors induced angioedema: the hardest is thinking about it!

C. Carrié · C. Gisbert-Mora · F. Delaunay · P. Revel · G. Janvier · M. Biais

Reçu le 21 mars 2011 ; accepté le 30 juin 2011  
© SFMU et Springer-Verlag France 2011

## Introduction

L'angioedème bradykinique non histaminique est une entité nosologique caractérisée par un œdème localisé et soudain des muqueuses, non prurigineux ni érythémateux, évoluant par crises [1]. Les causes peuvent être héréditaires (formes familiales) ou acquises, et notamment iatrogènes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), via leur interaction avec le métabolisme de la bradykinine, représentent une des causes les plus fréquentes d'angioedème acquis [2]. L'angioedème sous IEC se différencie de l'origine allergique par ses caractéristiques cliniques évocatrices et l'inefficacité du traitement par antihistaminiques et corticoïdes [3]. Son diagnostic doit être rapide, car le pronostic peut être particulièrement grave en cas d'atteinte laryngée, imposant un traitement en urgence par concentré de C1 inhibiteur (C1 Inh) [4]. L'absence d'exclusion du traitement expose aux formes potentiellement graves et aux récurrences fréquentes [2]. Toutefois, le diagnostic et la prise en charge sont souvent retardés, liés à la méconnaissance de cette forme d'angioedème iatrogène liée aux IEC.

Ainsi, nous rapportons le cas d'un patient sous IEC présentant un angioedème avec signes de gravité, dont le diagnostic et la prise en charge précoces ont permis d'améliorer de façon spectaculaire la symptomatologie et d'éviter une intubation probablement difficile. Le diagnostic d'angioedème bradykinique doit être évoqué chez tout patient

sous IEC qui présente un œdème de la face et savoir exclure à vie les traitements incriminés pour éviter les récurrences.

## Observation

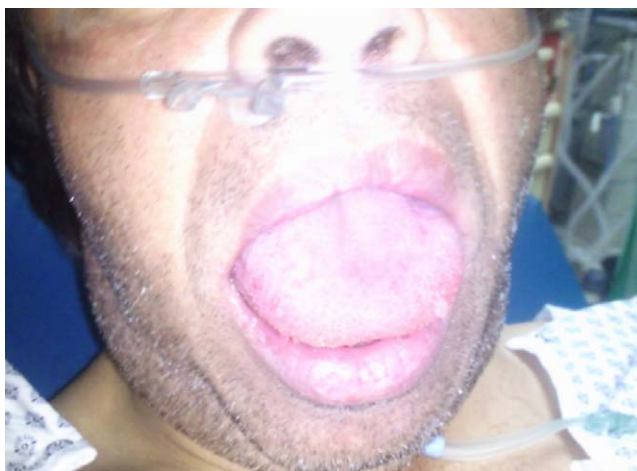
Un patient de 48 ans était admis au service des urgences d'un centre hospitalier universitaire pour œdème des lèvres et de la langue, de survenue brutale au réveil et s'aggravant en l'espace de quelques heures, s'accompagnant d'une hypersialorrhée, d'une dysphagie totale et d'une dyspnée minime. L'examen retrouvait un œdème tendu et homogène, infiltrant la langue, la lèvre inférieure et le plancher buccal. Cet œdème était non douloureux, non prurigineux, pâle et non inflammatoire (Fig. 1). L'inspection cutanée ne mettait pas en évidence d'éruption. Le patient présentait une dyspnée sans signe de lutte, sans stridor, avec une saturation artérielle en oxygène à 100 % sous 3l/min d'oxygène. L'auscultation pulmonaire ne retrouvait aucune anomalie. On notait également une hypertension (pression artérielle 180/100 mmHg) sans tachycardie (80 bts/min). La température était normale à 37,2 °C. Le patient ne relatait pas d'allergie connue, et l'interrogatoire ne retrouvait aucun facteur déclenchant particulier. Ses antécédents principaux étaient une greffe rénale dans les suites d'une cryoglobulinémie, compliquée d'insuffisance rénale (clairance de la créatine, Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) 37 ml/min) sur rejet humoral chronique, sous traitement immunosuppresseur et prophylaxie anti-infectieuse. Une hypertension chronique était difficilement équilibrée malgré une trithérapie antihypertensive associant  $\alpha$ -bloquant, inhibiteur calcique et IEC, que le patient prenait depuis huit ans. Il n'existait aucun antécédent familial particulier.

Malgré l'absence d'argument pour un angioedème allergique, le patient était d'abord traité par injection intraveineuse d'antihistaminiques et de corticoïdes. Le traitement était inefficace. L'œdème continuait à progresser avec une protrusion linguale importante et une extension dans les

C. Carrié · C. Gisbert-Mora · F. Delaunay · P. Revel · G. Janvier · M. Biais (✉)

Pôle des urgences adultes, hôpital Pellegrin,  
CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon,  
F-33076 Bordeaux cedex, France  
e-mail : matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

G. Janvier · M. Biais  
Université Bordeaux Segalen, rue Léo Saignat,  
F-33076 Bordeaux cedex, France



**Fig. 1** Aspect clinique caractéristique d'angioedème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion, infiltrant la lèvre inférieure et le plancher buccal, avec protrusion linguale

zones paracervicales droites, motivant ainsi son admission en service de réanimation dans la crainte d'une extension laryngée avec signes prédictifs d'intubation difficile [5]. Le diagnostic d'angioedème bradykinique était alors suspecté devant les caractéristiques cliniques évocatrices, la localisation particulière aux muqueuses de la face et la protrusion linguale caractéristique, et dont l'origine était compatible avec la prise chronique d'IEC.

Une dose de charge de 1 g d'acide tranexamique était administrée immédiatement malgré l'insuffisance rénale, associée à une prescription de 1 000 UI de C1 Inh (Berinert®, CSL Behring GmbH, Marburg, Allemagne) sous autorisation temporaire d'utilisation. Les différents diagnostics différentiels néoplasiques ou infectieux étaient éliminés par un scanner cervical, retrouvant exclusivement un œdème majeur de la base de langue extensif jusqu'au repli glosso-épiglottique, asymétrique prédominant à droite et déviant le plan glottique (Fig. 2). Quelques minutes après l'injection d'acide tranexamique, il existait déjà un début de régression de l'œdème cervical. L'administration complémentaire de Berinert® (CSL Behring GmbH, Marburg, Allemagne) a permis une régression complète de l'œdème, la disparition de l'hypersialorrhée, une élocution et une déglutition normales 20 minutes après l'injection. Le patient est sorti du service des urgences quatre heures après son admission pour le service de néphrologie pour poursuite du bilan étiologique.

L'activité du complément, dosée pendant la crise, était dans les limites de la normale, de même que les dosages quantitatifs des fractions C4, C1q et C1 Inh, confirmant le caractère acquis de l'angioedème [6]. Le diagnostic d'angioedème non histaminique acquis sous IEC est finalement retenu après bilan étiologique négatif (bilan auto-immun, cryoglobulinémie, sérologies virales, électrophorèse des



**Fig. 2** Tomodensitométrie cervicale avec injection de produit de contraste en coupe transversale passant par le repli épiglottique : œdème important de la base de langue, infiltrant les zones paracervicales droites, jusqu'au plan glottique et responsable d'une nette déviation des structures laryngées

protéines) et par argument de probabilité [6]. Le patient est rentré à domicile à j2 après sa cure mensuelle d'immunoglobulines et d'anticorps monoclonaux, après exclusion des IEC de son ordonnance de sortie.

## Discussion

L'angioedème bradykinique induit par les IEC est une complication rare, mais désormais bien documentée dont l'incidence varie selon les séries entre 0,6 et 0,8 % des patients traités, plus fréquents chez les patients de race noire [3]. Toutefois, avec des indications plus en plus larges et un nombre croissant de patients traités, les IEC représentent 17 à 34 % des angioedèmes isolés dans les services d'urgence [7]. L'angioedème sous IEC peut survenir quelles que soient l'indication, la posologie utilisée ou la durée de traitement, les symptômes pouvant apparaître quelques jours jusqu'à plusieurs années après le début du traitement [8].

L'analyse clinique permet de faire la distinction entre les angioedèmes histaminiques et ceux médiés par la bradykinine (Tableau 1). L'angioedème bradykinique est de consistance ferme, aux contours mal limités, non colorés, à type de tension douloureuse. Il se différencie de l'origine allergique par son caractère non prurigineux ni érythémateux, ainsi que par sa résistance au traitement antihistaminique ou corticoïde [9]. L'évolution naturelle de ces œdèmes se fait généralement par crises avec une régression spontanée en 24 à 72 heures sans séquelles. La fréquence des crises, leur sévérité et l'aspect clinique sont variables, avec souvent une zone de prédilection chez un même patient [4]. Les angioedèmes

<b>Tableau 1</b> Différences cliniques entre angioédèmes bradykiniques et histaminiques		
<b>Type d'angioédème</b>	<b>Bradykinique</b>	<b>Histaminique</b>
Localisation	Circonscriit, localisé	Extensif
Couleur	Blanc	Rouge
Prurit	Non, tension douloureuse	Oui
Durée	Transitoire (24–72 heures)	Fugace < 24 heures souvent quelques heures
Traitement	Arrêt des médicaments incriminés (IEC, ARA II) Acide tranexamique ou concentrés de C1 Inh (non systématiques, dans formes graves)	Corticoïdes Antihistaminiques

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; C1 Inh : inhibiteur de la fraction C1 du complément.

sous IEC touchent plus électivement la sphère ORL, et tout particulièrement les lèvres et la langue, souvent asymétriques. L'atteinte des voies respiratoires, dans 15 à 20 % des cas, est annoncée par l'hypersialorrhée, la dysphonie, puis la dyspnée, traduisant une crise grave [10–12]. L'évolution vers l'œdème laryngé, bien que rare, reste la cause principale de décès [1,9,10]. Parfois la localisation est plus atypique, les œdèmes peuvent se situer aux organes génitaux externes ou au tube digestif, provoquant des crises douloureuses pseudo-chirurgicales [13].

Le mécanisme physiopathologique des angioédèmes liés aux IEC réside dans une inhibition de la dégradation de la bradykinine. Dans les conditions physiologiques, l'enzyme de conversion et l'aminopeptidase P sont les deux voies prédominantes de dégradation de la bradykinine. Une troisième voie accessoire, celle de la carboxypeptidase N, entraîne la formation d'un métabolite actif, la des-Arg9-bradykinine, à son tour catabolisée par l'aminopeptidase P ou l'enzyme de conversion [14]. Chez des sujets prédisposés ou dans certaines conditions pathologiques, l'inhibition de la dégradation de bradykinine par l'enzyme de conversion va entraîner l'augmentation de ses concentrations locales, pouvant aller jusqu'à dix fois la normale pendant les crises [15]. Cette susceptibilité individuelle est en partie expliquée par des facteurs génétiques associés à une diminution de l'activité de l'aminopeptidase P [16]. L'inhibition de l'enzyme de conversion associée à cette modification de l'activité de l'aminopeptidase P aboutit ainsi à une accumulation tissulaire des-Arg9-bradykinine et de la bradykinine, à l'origine de l'œdème.

Dès le diagnostic évoqué, il conviendra de se mettre en relation avec un membre du réseau du centre de référence des angioédèmes à bradykinine (CRÉAK) pour guider les explorations complémentaires (prélever les patients et adresser les tubes au CRÉAK de Grenoble). Face à un angioédème sous IEC, le dosage pondéral et l'activité fonctionnelle du C1 Inh sont normaux, permettant d'écarter un déficit congénital ou acquis en C1 Inh [1,6]. Le bilan doit être complété

par l'exploration des kininases, retrouvant dans ce cas une diminution des taux d'aminopeptidase P et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, confirmant le diagnostic (Tableau 2). Ce bilan se normalise avec l'arrêt des IEC. Dans notre observation, ce bilan n'a pas pu être réalisé, le diagnostic d'angioédème lié aux IEC ayant été retenu sur une clinique caractéristique, la prise d'IEC, une exploration du complément non contributive et l'exclusion des autres diagnostics différentiels chez ce malade porteur d'autres facteurs de risque d'angioédème secondaire (antécédents d'infection virale, cryoglobulinémie, traitement immunosuppresseur).

Dans les cas d'angioédème iatrogène sous IEC, l'arrêt du traitement par IEC est impératif à vie et met à l'abri des récurrences toujours plus graves. L'arrêt des IEC fait régresser la symptomatologie dans un délai variable, mais les épisodes d'œdèmes peuvent persister quelques mois [7]. Seule l'absence de récurrence après éviction thérapeutique du médicament incriminé permettra de conforter le diagnostic. La persistance de récurrences plusieurs mois après l'arrêt des IEC doit faire rechercher un diagnostic différentiel, notamment une forme héréditaire ou associée à une maladie de système,

**Tableau 2** Conditions de prélèvement et d'envoi pour l'exploration biologique des kininases lors d'un angioédème bradykinique sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Kininases : aminopeptidase P, carboxypeptidase N, enzyme de conversion de l'angiotensine  
Prélever 2 tubes de 4,5 ml citratés, impérativement non centrifugés  
Fiche de prescription renseignée (contexte de l'examen, antécédents, coordonnées du médecin prescripteur et du patient)  
Envoi sous 48 heures au Centre national de référence des angioédèmes à kinines (CRÉAK)  
6<sup>e</sup> étage, unité E, CHU de Grenoble, 38700 La Tronche  
Tél. : +33 4 76 76 84 63  
creak@chu-grenoble.fr

ou une autre cause favorisante. Le patient doit être prévenu des risques encourus avec les IEC, mais aussi avec les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (ARA II), également responsables d'une augmentation des taux de bradykinine chez des patients prédisposés [17]. L'incidence des angioédèmes est plus faible, mais 23–32 % des patients présentant un angioédème sous ARA II en avaient fait un sous IEC [18]. Pour les patients ayant développé un angioédème sous IEC, le risque de récurrence sous ARA II est inférieur à 10 %, d'où l'intérêt de toujours discuter la substitution en fonction du rapport bénéfice/risque [7,15].

Dans les formes graves d'angioédème, le concentré de C1 Inh (Berinert<sup>®</sup>, CSL Behring GmbH, Marburg, Allemagne) est indiqué en urgence, à la dose de 20 unités/kg [4,6]. Le C1 Inh, inhibiteur de la kallibréine, freine ainsi la synthèse de bradykinine avec une efficacité rapide : 69 % des patients répondent une demi-heure après l'administration d'une dose, et l'œdème disparaît en quatre heures chez 95 % des patients [4]. L'icatibant (Firazyf<sup>®</sup>, laboratoire Jerini/Shire), inhibiteur des récepteurs à la bradykinine, est indiqué en alternative du C1 Inh à la dose de 30 mg en sous-cutané, mais contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant. À défaut, un traitement symptomatique par l'acide tranexamique peut être proposé [19]. Agent fibrinolytique inhibant l'activation de la plasmine, il freine l'activation du complément ; les réponses partielles sont liées au fait que l'acide tranexamique n'agit pas sur le système de formation de la bradykinine. Dans tous les cas, une forme grave avec atteinte pharyngolaryngée doit conduire à une prise en charge en réanimation pour assurer si nécessaire la libération des voies aériennes. En effet, l'intubation serait nécessaire en moyenne dans 3 à 12 % des angioédèmes, dont 0,3 à 2 % de trachéotomie [20]. Dans ce contexte, un diagnostic et une prise en charge précoces peuvent permettre de surseoir à une intubation difficile, voire une éventuelle trachéotomie, et donc une nette amélioration du pronostic.

## Conclusion

Ce cas clinique est l'occasion de faire le point sur une pathologie qui n'est pas si rare et qui peut être prise en charge par les praticiens des Samu et des urgences : l'angioédème bradykinique secondaire lié aux IEC. Ce diagnostic doit être reconnu rapidement, compte tenu du pronostic potentiellement grave des atteintes respiratoires. Les IEC, qui constituent une des causes les plus fréquentes d'angioédème secondaire, doivent être interrompus à vie pour éviter les récurrences. Le traitement de la crise, bien codifié, doit être entrepris le plus précocement possible dès le diagnostic envisagé, du fait de l'efficacité rapide même chez les formes graves.

## Références

- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C (2002) L'angioédème non allergique : mise au point. *Rev Med Interne* 23:533–41
- Fain O (2010) Les angioédèmes bradykiniques acquis. *Rev Med Interne* 31(Suppl 1):S32–S4
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 165:1637–42
- Gelee B, Michel P, Haas R, Boishardy F (2008) Angioédème acquis induit par les IEC : traitement aux urgences par concentré de C1 inhibiteur. *Rev Med Interne* 29:516–9
- McCormick M, Folbe AJ, Lin HS, et al (2011) Site involvement as a predictor of airway intervention in angioedema. *Laryngoscope* 121:262–6
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al (2010) International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6:24
- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C (2011) Les angioédèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *Rev Med Interne* 32:225–31
- Agah R, Bandi V, Guntupalli KK (1997) Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 23:793–6
- Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al (2006) Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 175:1065–70
- Dean DE, Schultz DL, Powers RH (2001) Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 46:1239–43
- Floccard B, Crozon J, Rimmelé T, et al (2011) Prise en charge en urgence de l'angioédème à bradykinine. *Ann Fr Anesth Reanim* (in press)
- Hussain N, Ahmed N, Ramjug S (2010) A case of airway compromise. *BMJ* 341:c3822
- Korniyenko A, Alviar CL, Cordova JP, Messerli FH (2011) Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Cleve Clin J Med* 78:297–304
- Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A (2003) Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 3:311–7
- Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, et al (2007) Angioédèmes iatrogéniques : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). *Nephrol Ther* 3:89–95
- Adam A, Cugno M, Molinaro G, et al (2002) Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 359:2088–9
- Campbell DJ, Krum H, Esler MD (2005) Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 111:315–20
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A (2004) Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 164:910–3
- Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C (2004) Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioédèmes non histaminiques. *Rev Med Interne* 25:924–6
- Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, et al (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:834–40