

## L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est-elle sécuritaire chez un patient ayant déjà présenté un angioedème associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)?

*Marc-Denis Hubert, Christian Leclair*

### Résumé

L'angioedème (AO) est un effet indésirable potentiellement mortel associé à l'utilisation des IECA (0,1 % à 1 %). Cet événement, croit-on, est relié aux effets vasculaires d'un métabolite de la bradykinine. À l'origine, on pensait que les ARA n'entraînaient pas d'angioedème puisque leur mécanisme d'action n'inhibe pas le catabolisme de la bradykinine. Les publications portant sur l'angioedème consécutif à un traitement par un ARA sont de plus en plus nombreuses. On rapporte d'ailleurs que cet effet est plus souvent observé chez les patients ayant antérieurement présenté de l'angioedème induit par un IECA (réaction croisée de près de 30 %). D'autre part, cet effet peut apparaître très rapidement après le début d'un traitement avec un ARA, mais peut aussi être observé après plusieurs années. Les auteurs concluent que les ARA ne peuvent être considérés comme une option sécuritaire chez les patients ayant présenté de l'AO avec un IECA. Dans le cas où un ARA s'avérerait indispensable, son utilisation devrait être suivie de près par les cliniciens impliqués.

### Mots clés

Cedème angioneurotique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, IECA, angioedème.

Pharmactuel 2004; 37(1); 35-38

### Introduction

Décrit pour la première fois en 1882 par Von Quincke<sup>1</sup>, l'angioedème était encore il y a une trentaine d'années une réaction indésirable inexplicable. Cet effet se manifeste de façon soudaine et rapide, habituellement sous la forme d'une éruption oedémateuse, qui peut entraver les voies respiratoires, pouvant même entraîner la mort<sup>2</sup>. C'est un effet secondaire rare bien connu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Depuis 1995, l'angioedème associé aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est de plus en plus rapporté dans la littérature.

### Mise en situation

M. AO, un homme de 61 ans, se présente à l'urgence

vers 19 h un peu essoufflé avec la langue enflée et la lèvre inférieure légèrement gonflée l'incommodant depuis 2 heures. Il a du mal à avaler et peut difficilement respirer. À l'examen physique, on note une certaine rougeur au visage, la langue est oedémateuse, mais le plancher et le palais de la bouche ne sont pas atteints. La lèvre est un peu enflée, mais le cou n'est pas gonflé.

À l'arrivée, sa tension artérielle est élevée, 172/102 mm Hg, avec une fréquence cardiaque à 62 battements/minute et une fréquence respiratoire à 17 respirations/minute.

On pose alors un diagnostic d'angioedème et le patient est admis pour observation. Avec des antécédents d'hypertension et d'insuffisance rénale préterminale, M. AO est bien connu en milieu hospitalier en raison d'hospitalisations fréquentes.

À l'histoire médicamenteuse, M. AO prend du losartan depuis trois ans et a déjà présenté, dans le passé, deux autres épisodes de langue légèrement enflée. Les réactions s'étaient résorbées d'elles-mêmes en moins de 12 heures. Il raconte avoir aussi présenté une toux associée au ramipril dans le passé. On avait alors remplacé l'IECA par un ARA. Son profil médicamenteux est présenté au tableau I.

### Tableau I : Profil pharmacologique de M. AO

---

Métoprolol 25 mg BID  
 Losartan 50 mg die  
 Simvastatine 20 mg hs  
 Insuline Novolin ge 30/70; 40-0-0-10  
 Insuline Humalog (lispro); 10-0-0-6  
 Carbonate de calcium 500 mg TID  
 Vitamine B12 100 µg sc qmois  
 Époïétine 4 000 UI lundi-vendredi  
 Fer sulfate 600 mg HS  
 Béthamétasone, crème, appl. BID PRN  
 Lorazépam 1 mg hs si insomnie

---

*Marc-Denis Hubert, externe en pharmacie, est stagiaire au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.*

*Christian Leclair, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont.*

## Physiopathologie

L'angioedème (grec. angieon, vaisseau; oïdéma, tumeur) est un gonflement pathologique par infiltration de liquide séreux dans les tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. Il se manifeste par des zones d'œdèmes bien délimitées, molles ou semi-fermes, blanches ou rose pâle et non prurigineuses. Il touche principalement les muqueuses de la bouche, des voies respiratoires (lèvres, langue, pharynx et larynx) et les paupières, mais peut aussi atteindre d'autres parties du visage, les extrémités, les organes génitaux et même les viscères. De plus, un œdème laryngé peut compromettre le passage de l'air et mettre la vie de la personne en danger<sup>1</sup>.

L'angioedème peut être héréditaire ou acquis<sup>1,3</sup>. Le tableau II présente les principales causes d'angioedème. La forme héréditaire a été associée à un déficit quantitatif ou fonctionnel en protéine c1 estérase inhibiteur (c1-inh), un puissant inhibiteur de la voie classique du complément. L'angioedème acquis survient surtout chez les personnes de plus de 50 ans. De cette catégorie, il existe deux types de mécanisme d'apparition. Le type I implique une hyperactivité de la voie classique du complément par des complexes immuns circulants comme dans le cas d'un syndrome lymphoprolifératif. Le type II implique la neutralisation du c1-inh par un auto-anticorps circulant, tel qu'on l'observe dans le lupus érythémateux.

**Tableau II : Principales cause de l'angioedème<sup>1,3,4</sup>**

### Idiopathique

Carence ou dysfonctionnement de la protéine inhibitrice de la fraction c1 du complément  
Maladie lymphoproliférative  
Lupus érythémateux  
Effort  
Soleil

### Allergènes

Aliments (fruits de mer, crustacés, fraises)  
Piqûres d'insectes

### Médicaments

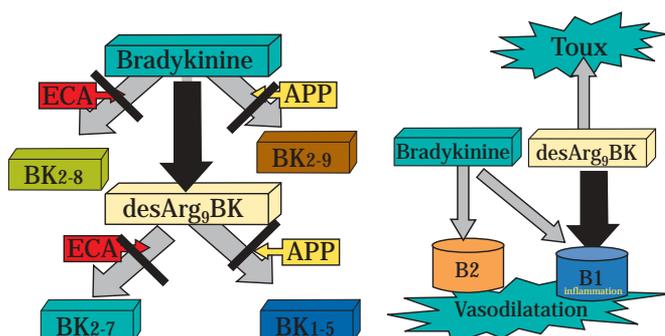
- Acide acétylsalicylique  
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine  
- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine  
- Œstrogènes

Le « c1-inh » contrôle la voie classique du complément, la phase de contact de la coagulation et la cascade fibrinolytique. Il inhibe fortement le facteur XII et modérément la kallikréine et la plasmine. En cas de déficit, tout traumatisme endothélial activera en excès ces voies métaboliques et libérera une grande quantité de

bradykinine et de substances « kinine-like » qui déclencheront l'œdème<sup>1</sup>. Ces mécanismes pathologiques expliqueraient entre autres que même en absence de déficit en c1-inh, une activité excessive du système fibrinolytique par un activateur comme l'altéplase est associée à des cas d'angioedème et de choc anaphylactique<sup>2</sup>. Par conséquent, une activité accrue du système de la bradykinine peut donc causer l'apparition de cet effet secondaire rare.

Initialement, on avait postulé qu'une élévation des concentrations de bradykinine (BK) par diminution de son métabolisme expliquerait à elle seule l'apparition de l'angioedème et de la toux induits par les IECA. En fait, on a récemment démontré qu'il s'agit plutôt d'une accumulation d'un métabolite de la bradykinine (desArg<sub>9</sub>BK), et non pas d'un taux plus élevé de BK. On a aussi démontré que ces patients présentaient un déficit en aminopeptidase P (APP), une autre enzyme clé du système des kinines. Cette enzyme est chargée en grande partie de métaboliser le desArg<sub>9</sub>BK. Ce déficit en APP, associé à une inhibition de l'ECA, favorise l'accumulation du métabolite en faute (augmentation de la production et diminution de la dégradation – figure 1)<sup>5</sup>.

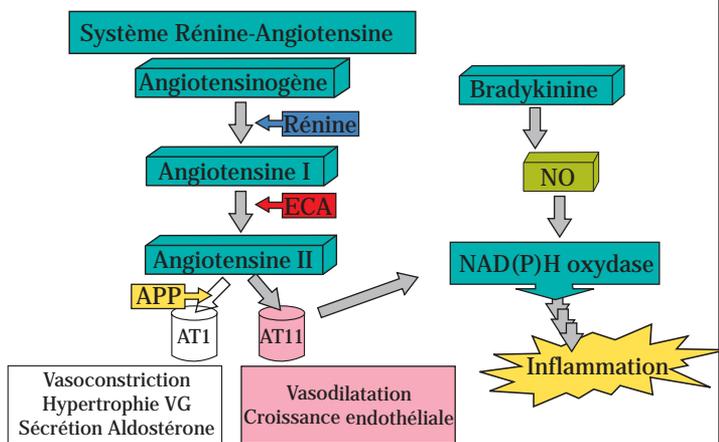
**Figure 1 : Mécanismes favorisant l'accumulation du desArg<sub>9</sub>BK**



Alors qu'on semble avoir élucidé le mécanisme par lequel un IECA peut causer un angioedème, il n'en va pas de même avec les ARA. En effet, un ARA n'inhibe pas le métabolisme des bradykinines comme le fait un IECA.

On a récemment suggéré que les mécanismes par lesquels un ARA agit sur la pression et protège les tissus vulnérables n'impliquent pas seulement le blocage sélectif du récepteur AT1, mais aussi une activation des récepteurs de l'AT2 par une élévation des taux d'angiotensine II. Alors que le rôle exact des récepteurs AT2 reste à établir, certains chercheurs suggèrent que le mécanisme sous-jacent à l'apparition d'un AO impliquerait une activation de la cascade bradykinine-prostaglandine-NO (figure 2)<sup>6,7</sup>.

**Figure 2 : Mécanisme suspecté avec l'utilisation des ARA**



Enfin, il est raisonnable de croire que les patients intolérants aux IECA en raison d'une réaction facilitée par le système de bradykinine sont plus à risque de développer le même type de réaction avec l'utilisation d'un ARA.

### Épidémiologie

Il est maintenant établi que les ARA occasionnent de l'angioedème. Une revue des données rapportées au WHO-Uppsala Monitoring Center en Suède en 2001 révèle que 356 (4,5 %) des 7 994 cas d'effets secondaires associés à un ARA étaient de l'angioedème. Malheureusement, ces données ne permettent pas de connaître la proportion de ces cas d'angioedème qui avaient antérieurement présenté cette réaction avec un IECA. Par comparaison, dans le groupe IECA, pour la même période, on a rapporté 6 % de cas d'angioedème (4 053 cas sur 67 610 réactions indésirables suspectées)<sup>8</sup>. Selon certains auteurs, on sait que l'incidence des angioedèmes est moindre qu'avec les IECA (estimé à 0,1 %-1 %)<sup>9</sup>.

Van Rijnsoever et coll.<sup>9</sup> rapportent une série de 13 cas de patients qui ont présenté un angioedème associé à l'utilisation de losartan. L'apparition d'angioedème variait entre 24 heures et 16 mois après le début de la thérapie avec une dose quotidienne de 25 mg à 50 mg. Trois patients avaient déjà manifesté un angioedème avec un IECA (réactivité croisée : 23 %).

Warner et coll.<sup>10</sup> signalent 19 cas d'angioedème avec le losartan ou le valsartan. L'analyse des antécédents permet de montrer que 6 patients (réactivité croisée : 32 %) avaient des antécédents d'angioedème avec un IECA.

L'étude CHARM-alternative vient appuyer ces données<sup>11</sup>. Cette étude portait sur les bénéfices de

l'utilisation du candesartan en insuffisance cardiaque chez 2 028 patients intolérants aux IECA pendant 33,7 mois. On a observé 3 cas d'angioedème dans le groupe candesartan mais aucun cas dans le groupe placebo. Les 3 cas faisaient partie du groupe candesartan de 39 patients ayant des antécédents d'angioedème ou d'anaphylaxie à un IECA (réactivité croisée : 7,7 %).

Acker et Greenberg décrivent aussi un cas d'angioedème apparu 30 minutes après la première dose de 50 mg de losartan<sup>12</sup>. Ce patient n'avait jamais manifesté une réaction d'angioedème induite par un IECA, mais avait développé une toux avec le captopril.

Le développement d'un angioedème n'est pas relié à la dose<sup>8</sup>. Il semblerait qu'il s'agisse d'un effet de classe. On mentionne aussi que cet effet secondaire peut apparaître aussi vite que 30 minutes après l'administration d'une dose<sup>12</sup>, mais peut très bien se développer sur plusieurs années après le début d'un traitement avec un ARA<sup>8</sup>.

### Mise en situation (suite)

Étant donné le diagnostic d'œdème de Quincke, on a administré au patient 50 mg de diphényldramine et 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse. Il a rapidement répondu à la médication. Son œdème s'est résolu en moins de 12 heures. Le losartan a été soustrait de la pharmacothérapie. Un bloqueur des canaux calciques, amlodipine 10 mg, a été débuté comme thérapie antihypertensive et néphroprotectrice<sup>13</sup>. Le patient a obtenu son congé le lendemain, avec un rendez-vous chez son médecin de famille dans un mois. Le cas a été rapporté au Centre des effets indésirables régional.

### Traitement

Dans la plupart des cas d'angioedème causé par un ARA, le retrait de ce médicament et un traitement avec un antihistaminique sont suffisants pour faire disparaître les symptômes. On utilise souvent un antihistaminique comme la diphényldramine et un antagoniste des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub> (p. ex. ranitidine) pour inhiber la réaction inflammatoire impliquée<sup>9,14</sup>. Dans les cas plus graves, les corticostéroïdes comme la méthylprednisolone peuvent aussi contribuer à diminuer l'inflammation. L'épinéphrine peut être utile dans le cas où l'œdème sous-jacent entrave les fonctions essentielles telles la respiration ou l'hémodynamie des organes vitaux<sup>14</sup>. On peut quelquefois procéder à l'intubation ou à une trachéotomie d'urgence si une obstruction des voies respiratoires nécessite de telles interventions.

### Conclusion

L'angioedème induit par un IECA est maintenant bien décrit dans la littérature scientifique. On a déjà démontré qu'une augmentation d'un métabolite de la bradykinine consécutive à un défaut enzymatique en aminopeptidase P

expliquerait l'angioedème associé à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez ce groupe de patients intolérants aux IECA. Depuis quelques années, on rapporte de nombreux cas de cet effet indésirable à la suite de l'utilisation des ARA. La physiopathologie de l'AO chez cette classe de médicaments n'est pas encore établie, mais il semble que les mécanismes sous-jacents impliquent aussi une suractivation croisée du système des kinines tel qu'on l'observe avec les IECA. On constate d'ailleurs une plus grande proportion d'angioedème chez les patients utilisant des ARA qui ont déjà présenté une telle réaction avec un IECA. Étant donné la réaction croisée possible et l'issue potentiellement fatale de cet effet secondaire, il apparaît évident qu'un ARA n'est pas un agent de choix chez les patients ayant présenté un AO aux IECA. Dans le cas où l'utilisation d'un ARA s'avère vraiment justifiée, un suivi clinique est indispensable.

Pour toute correspondance :  
 Marc-Denis Hubert  
 3202, boul. Édouard-Montpetit, app. 10  
 Montréal (Québec) H3T 1J9  
 Téléphone : (514) 739-8071  
 Courriel : tylenol325mg@yahoo.ca

## Abstract

Angioedema is a potentially fatal side effect associated with the use of ACEI (0.1% to 1%). It is believed that this event is linked to the vascular effects of a bradykinin metabolite. At first, it was thought that ARA did not cause angioedema, because their mechanism of action does not inhibit bradykinin catabolism. However, the number of publications describing angioedema secondary to an ARA treatment has been increasing. It is reported that this effect is seen more often in patients that have previously suffered from ACEI-induced angioedema (crossed reaction near 30%). Interestingly, this side effect may appear very quickly after starting treatment with an ARA, but may also be observed many years later. Authors conclude that ARA cannot be considered to be safe in patients that have already suffered from ACEI-induced angioedema. In case where an ARA would be absolutely required, the attending clinicians should closely monitor its use.

## Références

1. Bouillet L. Les œdèmes angioneurotiques. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-OAN.html> (site visité le 24 novembre 2003).
2. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vitro experimental approach. *Stroke* June 2002;33(6):1772-6.
3. Chui AG, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists: challenging our knowledge of angioedema and its etiology. *Laryngoscope* Oct 2001;111(10):1729-31.
4. Pylyphuk GB. ACE inhibitor-versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32:1060-1066.
5. Adam A, Cugno M, Molinaro G. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitor. *Lancet* June 2002;359(9323):2088-9.
6. Liu YH, Yang XP, Sharov VG. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure: role of kinins and angiotensin II type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997;99:1926-1935.
7. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998;31:349-355.
8. Fuchs SA, Koopmans RP, Guchelaar HJ. Are angiotensin II Receptor Antagonists Safe in patients with Previous angiotensin-converting Enzyme inhibitor-induced angioedema? *Hypertension* 2001;37E1.
9. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158:2063-65.
10. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34:526-528.
11. Granger CB, McMurray JJ et coll. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* Sept 2003.
12. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995;333:1572.
13. Goebig M, Vivian EM. Slowing the progression of renal disease in diabetic patients. *Ann Pharm* April 2001;35:452-463.
14. Abdi R, Dong VM, Lee CJ. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002;22:1173-1175.