

CAS CLINIQUE

ANGIOEDÈME BRADYKININIQUE INDUIT PAR INHIBITION DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

NDJEKEMBO SHANGO D (1), SIMONET O (1), VALLOT F (1), DEFENDI F (2), DE KOCK M (1)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont la cause la plus fréquente d'angioedème bradykininique. Ceux-ci se confondent facilement avec l'angioedème histaminique, pouvant causer un retard diagnostique et donc une mauvaise prise en charge initiale, délétère pour le patient. Nous rapportons le cas d'un patient présentant un angioedème induit par le périndopril, avec une atteinte laryngée nécessitant une intubation orotrachéale en urgence. Le diagnostic a été posé *a posteriori* et le dosage des activités des enzymes du catabolisme des kinines - aminopeptidase P (APP), carboxypeptidase N (CPN) et enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) - a démontré une diminution des activités APP et ECA. Le diagnostic n'étant pas posé initialement, les traitements spécifiques - concentré de C1 inhibiteur ou antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine (Icatibant) - n'ont pas été administrés. Tout angioedème sous IEC doit être considéré comme un angioedème bradykininique.

MOTS-CLÉS : Angioedème - Bradykinine - IEC - Périndopril

ACE-INHIBITION AND BRADYKININ-MEDIATED ANGIOEDEMA

SUMMARY : Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-i) are the most common cause of bradykinin-mediated angioedema. These bradykinin-mediated angioedemas are sometimes confused with histamine-induced angioedema, which may cause a late diagnosis and hence poor initial management, deleterious to the patient. This report describes a patient with a bradykinin-mediated angioedema soon after the initiation of perindopril, with laryngeal involvement requiring orotracheal intubation in emergency. The diagnosis was confirmed later and the assay of the activity of the enzymes involved in the catabolism of kinins - aminopeptidase P (APP), carboxypeptidase N (CPN) and Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) - demonstrated a decrease of activity of both APP and ACE. As the diagnosis was not made initially, the specific treatments - concentrate of C1 inhibitor or antagonist of the B2 receptor of bradykinin (Icatibant) - were not administered. Any angioedema occurring during a treatment with ACE-i should be considered as a bradykinin-mediated angioedema.

KEYWORDS : Angioedema - Bradykinin - ACE inhibitor - Perindopril

INTRODUCTION

Les angioedèmes bradykininiques (AOBK) s'opposent aux angioedèmes histaminiques par leur présentation clinique et leur prise en charge. Cliniquement, l'AOBK se traduit par une tuméfaction sous-cutanée ou sous-muqueuse localisée, pouvant durer plusieurs jours, sans urticaire. La face, les organes génitaux externes et le système digestif sont, le plus souvent, atteints (1). Contrairement à la forme histaminique, l'AOBK ne répond pas aux corticoïdes, aux antihistaminiques ou à l'adrénaline. Le pronostic vital est engagé dès que l'œdème touche le larynx, avec un risque de décès de 25 % en l'absence de traitements spécifiques (2).

Les AOBK regroupent les formes liées à un déficit, héréditaire ou acquis, en C1-Inhibiteur (C1Inh), les formes à C1Inh normal, et les formes iatrogènes secondaires au traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (3). Ces derniers s'ex-

pliquent par une réduction du catabolisme de la bradykinine.

Nous décrivons le cas d'un patient ayant présenté un AOBK avec atteinte laryngée après introduction d'un IEC.

HISTOIRE CLINIQUE

Un patient de 68 ans est admis aux Soins intensifs pour un accident vasculaire cérébral hémorragique dans un contexte de poussée hypertensive. Dans ses antécédents médicaux, on note une hypertension artérielle, une néoplasie urothéliale de haut grade non invasive et une thrombose d'un œil. Au niveau chirurgical, il a été opéré d'une thyroïdectomie, d'une résection endoscopique de la prostate et d'une uréthrotomie. Ses traitements habituels sont composés d'Aspirine, de barnidipine et d'allopurinol. Aucune allergie n'est connue.

Afin de mieux contrôler sa pression artérielle, le périndopril est introduit à la dose de 5 mg/j. Le lendemain, on note un gonflement de la lèvre supérieure, sans que l'interrogatoire de la famille et du médecin traitant ne retrouve d'allergie à ce médicament. Le patient étant

(1) Service d'Anesthésie et Soins Intensifs, Centre Hospitalier de Wallonie-Picarde (CHwapi), Tournai, Belgique.

(2) Laboratoire d'Immunologie, CHU Grenoble, France.

aphasique, son interrogatoire est difficile. Aucun traitement n'a été mis en cause. Après administration d'un bolus de méthylprednisolone, l'évolution s'avère favorable avec régression de l'œdème. Deux jours plus tard, le patient présente une détresse respiratoire aiguë, avec un stridor nécessitant une intubation en urgence. Les cordes vocales sont œdématisées, et un nouveau bolus de méthylprednisolone est administré. Le périndopril, dernier traitement introduit, est suspecté et arrêté, et les dosages pour le dépistage d'un angioedème de nature allergique et d'un AOBK sont envoyés au laboratoire. Les voies aériennes du patient étant protégées par l'intubation, aucun traitement par concentré de C1Inh ou par antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine n'est administré. Les dosages de la tryptase sérique et des immunoglobulines E (IgE) totales sont normaux, ainsi que le C1Inh pondéral et fonctionnel. Un dosage spécialisé de l'activité des enzymes du catabolisme des kinines est envoyé au Laboratoire d'Immunologie du CHU Grenoble (France), laboratoire référent du Centre National de Référence des angioedèmes (CREAK). L'activité de la carboxypeptidase N (CPN) s'avère normale à 54,9 nmol/min/ml (valeurs de référence 35,7-55,3), alors que les activités de l'aminopeptidase P (APP) et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sont abaissées à, respectivement, 0,25 nmol/min/ml (valeurs de référence 0,25-3,08) et 27 UI/l (valeurs de référence 43-95). Le patient quitte le service après 6 jours, sans autre complication, pour être transféré en Neurologie. L'activité dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) est abaissée à 17 nmol/min/ml (valeurs de référence : 23,7- 39,0); en dehors d'un traitement par gliptine ou par certains immunosuppresseurs (ce qui, *a priori*, n'est pas le cas pour notre patient), une baisse de l'activité DPPIV a déjà été rapportée chez des patients atteints d'angioedème sous IEC.

DISCUSSION

Les IEC font partie des traitements usuels de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque congestive et dans le cadre d'un post-infarctus. Leur utilisation n'est pas sans danger et le patient peut être amené à présenter des effets indésirables (insuffisance rénale, hypotension artérielle, hyperkaliémie, toux), voire même de rares complications (anaphylaxie, angioedème).

L'incidence des angioedèmes induits par les IEC est comprise entre 0,2 à 0,7 % (5, 6). Le risque de développer cette complication est

maximal dans le premier mois suivant le début du traitement, mais les manifestations peuvent apparaître à tout moment, suggérant que des facteurs additionnels contribuent à cette pathologie. Le mécanisme d'action de l'AOBK induit par les IEC est lié à une accumulation de bradykinine (BK), due à un déficit de sa dégradation. En effet, l'ECA est la principale enzyme du métabolisme de BK; lorsque l'ECA est inhibée, le catabolisme de BK dépend d'autres kininases : kininase I (CPN), APP et DPPIV. La BK, en se liant à ses récepteurs membranaires spécifiques, entraîne une cascade de signaux intracellulaires aboutissant, entre autres, à la formation de monoxyde d'azote (NO). Cette molécule vasodilatatrice engendre l'extravasation plasmatique dans le derme et la formation de l'œdème (7). Il a été montré qu'une diminution de l'activité APP augmente le risque d'angioedème secondaire aux IEC (8). Les dosages spécifiques effectués chez notre patient ont permis d'écarter les angioedèmes allergiques ou par déficit en C1Inh : la tryptase sérique, IgE, C1Inh, complément C3 et C4 étaient dans l'intervalle de référence. Par contre, le dosage des enzymes du catabolisme des kinines a retrouvé une diminution de l'activité de l'APP et de l'ECA, pouvant orienter vers un AOBK iatrogène induit par les IEC.

L'angioedème histaminique représente le principal diagnostic différentiel de l'AOBK. Les tableaux cliniques peuvent, en effet, se confondre facilement à la phase initiale par l'œdème de la face. Ainsi, le patient fut traité initialement pour une réaction allergique de type I grade I. Le méthylprednisolone, qui est un corticoïde, n'est, en principe, pas efficace dans le cadre d'un AOBK. Cependant, dans le cas présent, le gonflement de la lèvre a disparu en quelques heures, sans explication de notre part. Aucun médicament ne fut incriminé et arrêté comme l'interrogatoire de la famille et du médecin traitant ne retrouvait pas d'allergie médicamenteuse. Notre équipe n'a pensé qu'*a posteriori* à l'AOBK et les prélèvements *ad hoc* furent envoyés au laboratoire. Le tableau clinique fut si brutal que les différents traitements médicamenteux ne furent pas envisagés, faisant place à une intubation orotrachéale dans un geste salvateur.

Les recommandations pour la prise en charge des AOBK induits par les IEC prévoient l'utilisation de traitements spécifiques (selon la gravité de la crise) et l'arrêt de l'IEC. L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui peut être utilisé dans les formes sans signe de gravité (œdème de la lèvre ou de la paupière), à une posologie de 1 g par 4 heures pendant 48

heures (9). Dans les formes graves (atteinte extensive de la face, de la langue, du larynx, douleurs abdominales), les traitements des formes héréditaires peuvent être utilisés : l'icatibant bloque les récepteurs B2 de la BK et les concentrés en C1 inhibiteurs diminuent la production excessive de BK. Les données de la littérature sur l'utilisation de ces molécules dans les AOBK sous IEC sont limitées, mais ont montré leur efficacité, avec une régression de l'œdème dans l'heure après leur administration et un évitement de l'intubation ou de la trachéotomie (10, 11). Dans le cas présenté, ce retard a forcé les médecins à avoir recours à l'intubation orotrachéale pour traiter la détresse respiratoire induite par l'œdème laryngé chez le patient. Les cliniciens sont invités à penser à ce diagnostic en cas de traitement par IEC, d'autant plus que cette classe pharmacologique est très largement utilisée (12).

CONCLUSION

L'AOBK est une affection rare et méconnue; cependant, les IEC en sont la cause la plus fréquente. Les spécificités de l'AOBK permettent de faire un diagnostic différentiel avec l'AOH et un diagnostic rapide permet de réduire la morbi-mortalité associée : la durée de l'œdème facial ou son caractère récidivant, l'absence d'urticaire associé et la présence d'une atteinte digestive, ainsi que l'inefficacité des traitements habituellement utilisés dans l'AOH doivent être pris en compte. Un retard diagnostic peut conduire à avoir recours à l'intubation en urgence du patient avec atteinte laryngée, alors que des traitements spécifiques et efficaces existent pour diminuer les symptômes. Administrés à temps, ces traitements permettent d'éviter l'intubation ou la trachéotomie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;**53**:373-88.
2. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:349-54.
3. Duerr M, Glander P, Diekmann F, et al. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:703-8.
4. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;**10**:499-509.
5. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1637-42.
6. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;**51**:1624-30.
7. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest* 2002;**109**:1057-63.
8. Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;**77**:617-26.
9. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid the therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972;**287**:452-4.
10. Bas M, Greve J, Stelter K, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series. *Ann Emerg Med* 2010;**56**:278-82.
11. Gelee B, Michel P, Haas R, Boishardy F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate. *Rev Med Interne* 2008;**29**:516-9.
12. Robert JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic. *Am J Cardiol* 2012;**109**:774-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Ndjekembo Shango, Service d'Anesthésie et Soins Intensifs, CHwapi, Tournai, Belgique.
Email : didier.ndjekemboshango@chwapi.be