

## Cas Clinique

## Angioedème Associé à un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine : Revue de la Littérature à Propos d'un Cas

### *Angioedema associated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: a case report and review of the literature*

Ngomas JF<sup>1</sup>, Nze Obiang PC<sup>2</sup>, Ifoudji Makao A<sup>1</sup>, Bitegue L<sup>1</sup>, Ekegue N<sup>1</sup>, Soami V<sup>1</sup>, Essola L<sup>1</sup>, Obame R<sup>3</sup>, Sima Zue A<sup>1</sup>

- 1- Département d'Anesthésie-Réanimation et Urgences du CHU de Libreville
- 2- Service d'Anesthésie-Réanimation du CHU Mère-Enfant Fondation Jeanne Ebori
- 3- Département d'Anesthésie-Réanimation et Spécialités Médicales du CHU d'Owendo

**Auteur correspondant :** Ngomas Jean Félix. E-mail : [ngomasjf@yahoo.fr](mailto:ngomasjf@yahoo.fr).

Tel : (+241)66854878. BP : 1976

Libreville/Gabon

**Mots Clés :** Angioedème laryngé, Périndopril, Urgence.

**Keywords:** Laryngeal angioedema, Perindopril, Emergency.

#### RÉSUMÉ

L'angioedème d'origine médicamenteuse est rare mais potentiellement grave. Sa prise en charge doit être immédiate. Nous rapportons le cas d'un patient admis pour œdème facial et dyspnée survenus après prise de périndopril. Il s'agissait d'un patient de 53 ans, hypertendu connu, hospitalisé 4h après la prise d'un comprimé de périndopril 5mg/amlodipine 10mg. Les symptômes ont débuté par une gêne respiratoire et phonatoire suivie d'une dyspnée, d'un œdème facial et labial, évoquant le diagnostic d'angioedème laryngé. L'évolution a favorisée après traitement au bout de 48h.

#### ABSTRACT

Drug-induced angioedema is rare but potentially serious. Its management should be immediate. We report the case of a patient admitted for facial edema and dyspnea occurring after taking perindopril. This was a 53-year-old patient with known hypertension, hospitalized 4 hours after taking a tablet of perindopril 5 mg / amlodipine 10 mg. Symptoms began with respiratory and phonatory discomfort followed by dyspnea, facial and labial edema, suggesting the diagnosis of laryngeal angioedema. The outcome was favorable 48 hours after initiation of treatment.

#### INTRODUCTION

Les réactions de l'organisme suite à la prise de médicaments peuvent apparaître sous des formes cliniques variées. L'angioedème est la conséquence de la libération de médiateurs inflammatoires qui provoquent une augmentation de la perméabilité des capillaires et des veinules. Cette perte de l'intégrité vasculaire permet aux liquides d'infiltrer les tissus [1]. Toutes les zones du tégument peuvent être atteintes : la face (lèvres et paupières), le cou, les extrémités et les organes génitaux sont des localisations fréquentes. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine, une classe de médicaments utilisée par environ 40 millions de personnes dans le monde, sont associés à un angioedème qui survient avec une incidence allant de 0,1 à 0,7% [1]. En France, 30% des angioedèmes bradykiniques sont dus à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) posant un problème de santé publique [2]. Nous rapportons un cas d'angioedème avec dyspnée laryngée secondaire à la prise d'un antihypertenseur à base d'IEC, dans le but de sensibiliser les prescripteurs sur le risque de survenu de cette complication.

#### OBSERVATION

Monsieur MJ, âgé de 53 ans, hypertendu connu depuis 15 ans, était admis à l'Unité de Soins Intensifs (USI) pour prise en charge d'une dyspnée associée à un œdème facial localisé au niveau des paupières et des lèvres, ainsi qu'une difficulté à parler et à avaler.

L'interrogatoire permettait de noter que le patient avait absorbé un comprimé de périndopril 5mg/amlodipine 10mg, 4h avant l'apparition des premiers symptômes. Cette prescription lui avait été recommandée par son cardiologue traitant, en remplacement du médicament habituel, l'indapamide 1,5mg/amlodipine 5mg qu'il prenait ces trois dernières années. Il n'avait pas d'allergie connue et ne consommait alcool ni tabac.

S'agissant de l'examen du patient, sur le plan général il présentait une tuméfaction indolore des paupières, des joues, des lèvres et de la langue. Il n'y avait pas d'urticaire. Son indice de masse corporelle (IMC) était de 25 kg/m<sup>2</sup>. Sa tension artérielle était de 163/83 mmHg avec une fréquence cardiaque à 84 bts/min. La fréquence respiratoire était de 24 c/min. La saturation pulsée en oxygène était à 98% à l'air ambiant. Au niveau de l'appareil respiratoire, à l'inspection on notait une bonne ampliation thoracique, une polypnée superficielle avec

bradypnée inspiratoire. La palpation, la percussion et l'auscultation étaient normales. Le reste de l'examen physique était sans particularité.

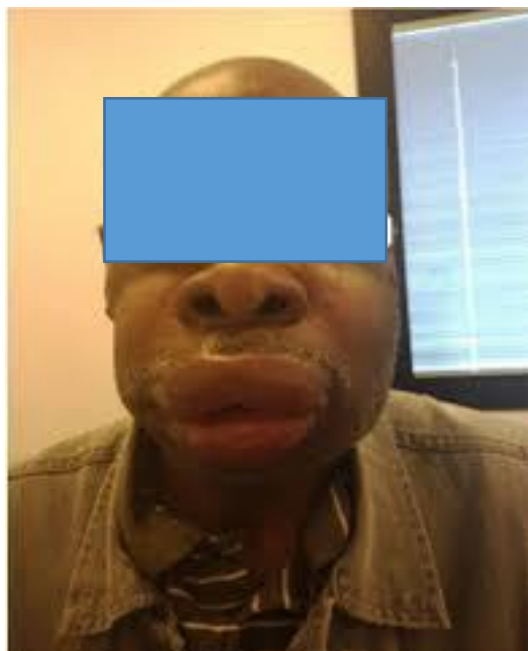


Fig. Œdème déformant la face.

Au plan biologique, s'agissant de la numération formule sanguine les différentes lignées étaient dans les limites de la normale. Il n'y avait pas d'hyperéosinophilie. La protéine C réactive était négative. Les fonctions rénale et hépatique étaient normales. Les dosages de la tryptasémie, du taux d'histamine plasmatique, de l'activité du C1-Inhibiteur (C1-INH) et des anticorps anti C1-INH n'étaient pas réalisés dans notre contexte.

Le diagnostic d'angioedème laryngé d'origine médicamenteuse était évoqué. Le produit incriminé était le périndopril. Le traitement avait consisté en l'arrêt du médicament antihypertenseur, la mise en place d'une voie veineuse périphérique, de l'oxygénothérapie aux lunettes à 3L/min, et en l'administration de dexaméthasone 8 mg /jour en intraveineuse ainsi qu'un antihistaminique, desloratadine 5mg/12h per os.

L'évolution sous ce traitement était favorable avec diminution de la dyspnée, de la dysphagie et la dysphonie au bout de 6h. La régression de l'œdème facial, labial et lingual était progressive avec une rémission complète au bout de 48h. La sortie pour le domicile a été décidée après avis du cardiologue.

## DISCUSSION

Les angioedèmes consécutifs à une prise médicamenteuse sont des crises imprévisibles. Leur incidence sous IEC varie de 0,1 à 0,7% après l'instauration du traitement, selon Petitpierre [1]. Ils peuvent être divisés en deux catégories selon leur étiologie : les angioedèmes liés aux substances libérées par la dégranulation des mastocytes et les angioedèmes causés par la bradykinine principalement [1,3]. Les IEC, en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est une kininase, diminuent la

dégradation de la bradykinine (BK), entraînant la formation de monoxyde d'azote (NO), favorisant ainsi la survenue des œdèmes. Cette anomalie de la dégradation des BK peut être d'origine génétique (déficit en C1 inhibiteur) ou acquise [1,4]. Les angioedèmes dont la bradykinine (BK) est le principal médiateur, sont liés à la prise d'IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 [3]. L'angioedème est parfois considéré comme étant une urticaire profonde de survenue généralement brutale avec un œdème hypodermique et sous-muqueux contrairement à l'urticaire superficielle où l'œdème siège à l'intérieur même du derme [5]. Les angioedèmes résultant de la dégranulation mastocytaire sont souvent associés à une urticaire. Leur origine est avant tout allergique ou anaphylactoïde. Les angioedèmes sans urticaire associé sont généralement bradykininiques. Chez le patient nous n'avons pas observé d'urticaire superficiel.

Le délai entre la prise du médicament et le début des symptômes est parfois très court, de quelques heures à quelques jours, mais le plus souvent après un temps prolongé (6 mois à 6 ans) [6]. Dans de nombreux cas, le diagnostic est retardé et l'IEC n'est arrêté qu'après plusieurs poussées symptomatiques [5]. Dans notre cas, la réaction était immédiate.

Le patient était de sexe masculin, âgé de 53 ans. Pour Hosotte, l'âge moyen était de  $63 \pm 12$  ans et la prédominance masculine [6]. Dans plusieurs séries, d'après Malde *et al*, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes [7]. Ce qui semble indiquer que le sexe n'influence pas le risque de survenue d'angioedèmes.

Cliniquement l'œdème facial présenté par le patient était similaire à la figure illustrée par Javaud (Cf. image en annexe) [2]. Le diagnostic permettait d'évoquer une atteinte laryngée. Dans une étude menée par Holm *et al*, les sites les plus fréquents étaient le plancher buccal (38%) et/ou l'oropharynx (35%) avec extension aux structures glottiques [8]. D'après Kaplan, l'œdème laryngé qui obstrue les voies respiratoires, est souvent observé dans les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et les troubles médiés par la bradykinine [3]. Pour Javaud, l'œdème laryngé survient chez 2 à 59 % des patients, dans plusieurs études récentes d'angioedèmes secondaires aux IEC [2]. Du-Thanh quant à lui avait observé que la rapidité d'installation de l'œdème laryngé était moindre dans les angioedèmes à bradykinine que dans les angioedèmes histaminiques, mais pouvait être de l'ordre de l'heure, grevant ainsi le pronostic vital [9]. Le décès par asphyxie peut survenir dans 25% des cas [2].

Au plan thérapeutique pour Valois, l'administration de corticoïde et antihistaminique, même associé à l'adrénaline était inefficace en cas d'angioedème à bradykinine. Il avait noté une disparition des symptômes seulement après administration de concentré de C1-Inhibiteur [4]. Le traitement des crises graves repose sur l'icatibant, un antagoniste des récepteurs de la bradykinine, et le concentré de C1-inhibiteur [1,2,9,10]. Ceci pourrait supposer que notre patient aurait présenté un angioedème acquis histaminique et non bradykinique. Le

dosage plasmatique des médiateurs de l'inflammation et du C1-INH nous aurait permis un diagnostic de certitude. La durée des crises est variable de quelques heures à plusieurs jours. Pour Bouillet *et al.* les crises durent de 24 à 72h dans tous les angioedèmes impliquant la bradykinine [10]. De même pour Hosotte, la durée moyenne de résolution des symptômes, tout traitement confondu, est de  $25,9 \pm 30,8$ h avec des extrêmes de 30 min et 5 jours [6]. La durée de la crise dans notre cas était de 48h avec évolution satisfaisante à terme.

### CONCLUSION

L'angioedème acquis médicamenteux est une complication rare mais grave qu'il importe de connaître. Les patients devraient être informés des éventuels effets secondaires liés à la prise des IEC dans le cadre de la pharmacovigilance. Le diagnostic de certitude est difficile du fait de l'absence moyen de détection de l'activité du C1-INH et des anticorps anti C1-INH. La gravité de cette affection réside dans la survenue d'un œdème laryngé. La prise en charge même symptomatique doit être réalisée sans délai car le pronostic vital peut être mis en jeu à court terme.

### CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration du document. Ils ont lu et approuvé la version finale de ce manuscrit.

### RÉFÉRENCES

1. Petitpierre S, Bart PA, Leimgruber A, Spertini F. Multiples étiologies de l'angioedème. *Rev Med Suisse*. 2008;4:1030-8
2. Javaud N, Adnet F, Fain O. Angioedème bradykinique et médecine d'urgence : vers une optimisation des stratégies de prise en charge. *Réanimation* 2016;25:400-407
3. Kaplan Allen P. Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2008 Jun;1(6):103-13.
4. Valois A, Millot I, Cabon M *et al.* Un problème de santé publique : l'angio-œdème laryngé induit par l'association inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 et inhibiteur de l'enzyme de conversion. *La Revue de Médecine Interne*. 2011;32:S401. DOI :10.1016/j.revmed.2011.10.203
5. Andrejak M. Angioedèmes, IEC et sartan. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* Janvier 2010; 193
6. Hosotte M. Angioedèmes iatrogènes lors de l'inhibition du système rénine angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, à propos de 82 cas. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2010. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734156/document>. Consulté le 26/07/21
7. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):57-63.
8. Holm JPY, Ovesen T. Increasing rate of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related upper airway angioedema. *Dan Med J*. 2012; 59(6): A4449
9. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Guillot B. Les angioedèmes à bradykinine. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2011;138:328-335.
10. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. Les angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *La Revue de Médecine Interne*. 2011; 32(4): 225-231