

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenue publiquement le 2 septembre 2022
Par Mme LEFEBVRE Anne-Laure**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Angioœdème bradykinique sous IEC, ARA-II et gliptine :
prise en charge et alternatives aux médicaments mis en
cause**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Lille
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Johana BENE

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Professeur des Universités – Faculté de médecine à Lille
Médecin, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluri professionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Soyez assuré de toute ma considération.

A Monsieur le Professeur David LAUNAY,

Je vous remercie, ainsi que votre équipe, pour avoir initié ce projet en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille. Je vous remercie également de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'étudier mon travail avec attention.

A Madame le Docteur Johana BENE,

Je te remercie pour ton écoute et pour les conseils avisés que tu as pu me donner durant la réalisation de cette thèse. Merci d'avoir su partager ta bonne humeur et ton enthousiasme durant cette année passée ensemble.

A l'équipe du CRPV,

Merci pour votre accueil, votre pédagogie (professionnelle et sportive), ainsi que pour votre bienveillance durant ces 2 semestres passés en votre compagnie.

A tous les professionnels de santé avec qui j'ai eu l'occasion de travailler,

Merci de m'avoir transmis votre savoir et vos compétences durant ces 4 années.

A tous les co-internes que j'ai rencontré durant mon internat, en particulier ceux avec qui j'ai eu l'immense honneur de travailler, merci pour les souvenirs et les bons moments passés ensemble.

A mes amis, merci d'avoir participé à mon épanouissement personnel.

Tout d'abord, merci à ma Soso, ma Annaboule et ma Tity, de faire toujours partie de ma vie après tant d'années d'amour et d'amitié, je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre. Soraya, hâte de passer notre retraite ensemble.

Merci à ma team Bouh (Julie, Elise et Floriane) sans qui mes premières années de pharmacie n'auraient pas été les mêmes.

Enfin, merci à toutes les grosses moulas : Val, ma partenaire de danse ; Cécé, ma partenaire de sport et de « travail » ; Toitoin, mon partenaire de conneries ; Florus, ma partenaire de dada ; Fefe, ma partenaire de mots fléchés ; Ali, mon partenaire de musique douce ; Camcam, ma confidente en retour de soirée ; Rionrion, qui a le plus beau des doudous ; Vanina, la meilleure partenaire de jeux de société ; Dredre, la meilleure des british, ainsi que Adrien et Erwan. Merci d'être toujours disponibles pour aller boire un verre ou deux.

A Valentin, merci pour la joie que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien durant ces longues années d'étude et pour avoir toujours cru en moi. J'espère continuer à faire ta fierté durant le reste de notre vie.

A ma famille, merci pour votre soutien indéfectible et pour votre amour, vous êtes ma plus grande force dans la vie.

Merci à mes grands-parents d'avoir pris soin de moi et de m'avoir inculqué vos valeurs. Merci à ma tante, mes oncles et mes cousins pour ces beaux moments familiaux.

Merci à mes parents de m'avoir toujours encouragé, aidé et soutenu dans mes projets, je n'oublierai jamais tout ce que vous avez et continuez à faire pour moi.

Merci à mes sœurs, d'avoir toujours été là pour moi et de me comprendre. Sans vous à mes côtés, mon monde serait beaucoup moins beau.

Enfin, merci à mes toutous (Bisou et Snow) d'être les meilleurs des chiens.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABBREVIATIONS	18
I. Introduction	19
II. Contexte.....	21
1. Angioœdèmes bradykiniques d'origine iatrogène	21
a. Épidémiologie.....	21
b. Physiopathologie	21
c. Diagnostic	23
i. Clinique	23
ii. Examen biologique	24
iii. Diagnostic différentiel avec les AE histaminiques	24
d. Prise en charge	25
2. Classes médicamenteuses impliquées	26
a. Médicaments agissant sur le système-rénine-angiotensine aldostérone (SRAA).....	26
i. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	26
ii. Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.....	26
iii. Inhibiteurs de la rénine.....	26
b. Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4	26
i. Gliptines	27
ii. Immunosuppresseurs et médicaments anti-rejets.....	27
c. Inhibiteurs de la néprilysine	27
i. Racécadotril	27
ii. Sacubitril	28
d. Médicaments estrogéniques et dérivés anti-androgéniques	28
e. Thrombolytiques.....	28
III. Objectifs de l'étude	29
IV. Matériels et Méthodes.....	31
1. Type et population de l'étude	31
2. Critères de l'étude.....	31
a. Requête dans la BNPV	31
b. Critères d'inclusion et de non-inclusion	32
3. Données collectées.....	32

4.	Classement des cas selon la probabilité de la nature bradykinique de l'AE ..	33
5.	Évitabilité	33
6.	Statistiques	34
V.	Résultats.....	35
1.	Population de l'étude	35
2.	Notifications de pharmacovigilance.....	35
3.	Médicaments suspectés	36
a.	Classes médicamenteuses suspectées et indications (figure 6 et tableau 2)	36
b.	Traitements associés	39
4.	Description de la symptomatologie	40
a.	Symptomatologie.....	40
b.	Gravité.....	41
c.	Délai de survenue	43
d.	Durée des épisodes	45
5.	Prise en charge.....	45
a.	Examens biologiques	45
b.	Prise en charge immédiate.....	45
c.	Prise en charge à distance.....	48
i.	Réintroduction du médicament ou de la classe médicamenteuse suspecté	48
ii.	Relai du médicament suspecté	49
6.	Récidives	51
7.	Classement des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE .	51
8.	Évitabilité	52
VI.	Discussion	53
1.	Interprétation des résultats	53
a.	Déclaration et population de l'étude	53
b.	Médicaments impliqués.....	53
c.	Présentation clinique	53
d.	Prise en charge	54
i.	Prise en charge immédiate.....	54
ii.	Prise en charge à distance.....	57
d.	Classement des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE	59
e.	Contexte de survenue et évitabilité	59

2.	Forces et limites de l'étude	60
3.	Perspectives	61
VII.	Conclusion	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des angioedèmes selon leur étiologie	19
Figure 2 : Voies impliquées dans l'AE médié par la bradykinine, médicaments ciblant leurs peptidases, médicaments inhibiteurs de l'accumulation de BK	22
Figure 3 : Flowchart des critères de classification des AOB	33
Figure 4 : Extraction et sélection des cas retrouvés après requête dans la BNPV	35
Figure 5 : Répartition des cas en fonction de la catégorie socio-professionnelle du déclarant	36
Figure 6 : Répartition des cas selon la classe médicamenteuse suspectée	37
Figure 7 : Répartition des médicaments co-suspectés selon leur classe thérapeutique	39
Figure 8 : Répartition des cas selon la gravité déclarée	41
Figure 9 : Réintroduction du médicament suspect ou d'un médicament appartenant à la même classe thérapeutique selon la gravité du cas déclaré	48
Figure 10 : Arbre décisionnel pour la prise en charge en urgence des AE	56
Figure 11 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous IEC en fonction de l'indication	57
Figure 12 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous ARA-II en fonction de l'indication	58
Figure 13 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous gliptine	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : AOB vs AOH	24
Tableau 2 : Répartition des cas selon le(s) médicament(s) suspecté(s)	38
Tableau 3 : Pourcentage de cas survenus suite à l'association d'un IEC, ARA-II et/ou gliptine avec un autre médicament connu à risque de survenue d'AOB	40
Tableau 4 : Proportion de cas graves selon la classe médicamenteuse suspectée seule ou en association	42
Tableau 5 : Délai médian de survenue de l'AOB selon la classe médicamenteuse	44
Tableau 6 : Durée médiane des épisodes d'AOB selon la classe médicamenteuse	45
Tableau 7 : Prise en charge des AE et évolution	47
Tableau 8 : Relai médicamenteux effectué selon l'indication de la classe médicamenteuse suspectée dans la survenue de l'AOB	50
Tableau 9 : Classification des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE	51
Tableau 10 : Répartition des catégories d'évitabilité de l'AOB selon les scores obtenus	52

LISTE DES ABBREVIATIONS

AE : Angioœdème

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOB : Angioœdème bradykinique

AOH : Angioœdème histaminique

APP : Aminopeptidase P

ARA-II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

BK : Bradykinine

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

C1Inh : C1 inhibiteur

CPN : Carboxypeptidase N

CPP : Comité de Protection des Personnes

CREAK : Centre régional de référence des angioœdèmes

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CV : Cardiovasculaire

DPP-IV : Dipeptidylpeptidase IV

EC : Enzyme de Conversion

EIM : Effet indésirable médicamenteux

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IDPP-IV : Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase IV

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IV : Intraveineux

MedDRA : Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementées

NEP : Neutral Endopeptidase

PO : Per os

ROR : Reporting odds ratio

SC : Sous-cutané

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

tPA : activateur tissulaire du plasminogène

I. Introduction

L'angioœdème (AE) est une affection fréquente, dont les étiologies sont multiples (figure 1). Il se caractérise par un gonflement localisé et soudain des tissus sous-cutanés et/ou sous muqueux (1). La survenue de ce syndrome clinique est liée à une augmentation localisée et brutale de la perméabilité vasculaire à la suite d'une libération importante de médiateurs chimiques vaso-actifs, comme l'histamine, la bradykinine ou les leucotriènes.

Les AE d'origine bradykinique (AOB) sont rares (moins de 1/50 000 habitants) mais peuvent mettre en danger la vie des patients (2). Ils peuvent être héréditaires, avec ou sans déficit en C1 inhibiteur estérase, ou acquis, majoritairement d'origine iatrogène (1,3) (annexe 1). Les principales classes médicamenteuses connues pour être impliquées dans la survenue de ces AOB iatrogènes sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV (IDPP-IV), mais de nombreux autres médicaments peuvent toutefois être également impliqués.

Les AOB médicamenteux sont bien décrits dans la littérature, cependant leur prise en charge pose encore question aux cliniciens, tant sur la gestion immédiate que sur les alternatives thérapeutiques possibles vis-vis de la molécule mise en cause.

Urticaire souvent associée		Pas d'urticaire
Angioœdèmes liés surtout à une dégranulation mastocytaire	Angioœdèmes causés par les leucotriènes	Angioœdèmes causés par la bradykinine
<ul style="list-style-type: none">• Réactions allergiques médiées par les IgE• Réactions anaphylactoides• Angioœdèmes récurrents idiopathiques• Angioœdèmes physiques (pression, froid)	<ul style="list-style-type: none">• Intolérance à l'aspirine et aux autres AINS non ou semi-sélectifs	<ul style="list-style-type: none">• Angioœdème héréditaire sur déficit en C1-INH (types I et II)• Angioœdème héréditaire sans déficit en C1-INH (type III)• Angioœdème sur déficit acquis en C1-INH• Angioœdème sur IECA ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

Figure 1 : Classification des angioœdèmes selon leur étiologie selon S. Petitpierre et al (4)

II. Contexte

1. Angioœdèmes bradykiniques d'origine iatrogène

a. Epidémiologie

L'incidence des AOB sous IEC varie suivant les études entre 0,1 et 2,2% (majoritairement autour de 0,5 à 0,7%), quel que soit l'IEC (5,6). De par l'augmentation d'utilisation de cette classe thérapeutique, leur incidence devrait encore augmenter dans les prochaines années (7).

Le risque d'AOB sous ARA-II est moindre, compris entre 0,1 et 0,7% (8), mais 10% des patients présentant un AOB sous IEC en déclarent sous ARA-II (9,10).

Si le risque d'AOB est décrit avec les IDPP-IV en association à d'autres médicaments à risque (IEC, ARA-II), les données sont contradictoires quant à un risque plus élevé d'AOB lorsque ces médicaments sont prescrits en monothérapie (11,12,13,14).

L'association de plusieurs classes médicamenteuses reconnues comme à risque d'AOB augmente le risque de survenue de ce type d'événement. En novembre 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a d'ailleurs émis une alerte à ce propos (15).

Certains facteurs de risque, autres que médicamenteux, peuvent également majorer leur incidence : population noire (6,16), tabagisme, âge > 65 ans, antécédent de toux sous IEC (17), sexe féminin (6).

b. Physiopathologie

La survenue des AOB est liée à une synthèse excessive et non contrôlée de bradykinine et/ou un déficit de sa dégradation (2).

Lors d'un stress vasculaire, l'activation du facteur Hageman (facteur XII) va permettre la synthèse de la kallikréine qui va dégrader le kininogène en un peptide composé de 9 acides aminés, la bradykinine (BK). Ce peptide se lie à 2 récepteurs : le récepteur

de la BK de type 1 (BK1) et le récepteur à la BK de type 2 (BK2). Lorsque la bradykinine se lie à ce dernier, les voies de signalisation en aval libèrent des médiateurs comme le monoxyde d'azote et les prostaglandines qui potentialisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'extravasation plasmatique dans les tissus sous-muqueux, entraînant un AOB (8). La plasmine amplifie le phénomène en activant le facteur Hageman.

Ce phénomène est contrôlé par le C1 inhibiteur (C1Inh) et par les enzymes participant à la dégradation de la bradykinine. Le C1Inh est la principale protéine du contrôle de la voie kallikréine-kinine et agit également sur la plasmine et le facteur Hageman activé (FXII). La dégradation de la bradykinine est très rapide (demi-vie inférieure à 1 minute) et fait intervenir plusieurs peptidases que sont l'enzyme de conversion (EC) qui assure la majeure partie du catabolisme, la DPP-IV, la neprilysine (ou endopeptidase neutre-NEP), l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), et la kininase I (figure 2). Lorsque l'une ou l'autre de ces peptidases est inhibée, les autres enzymes de dégradation jouent un rôle plus important. Par conséquent, les personnes ayant une activité physiologique réduite dans une ou plusieurs de ces enzymes ont un risque plus élevé d'AOB (8).

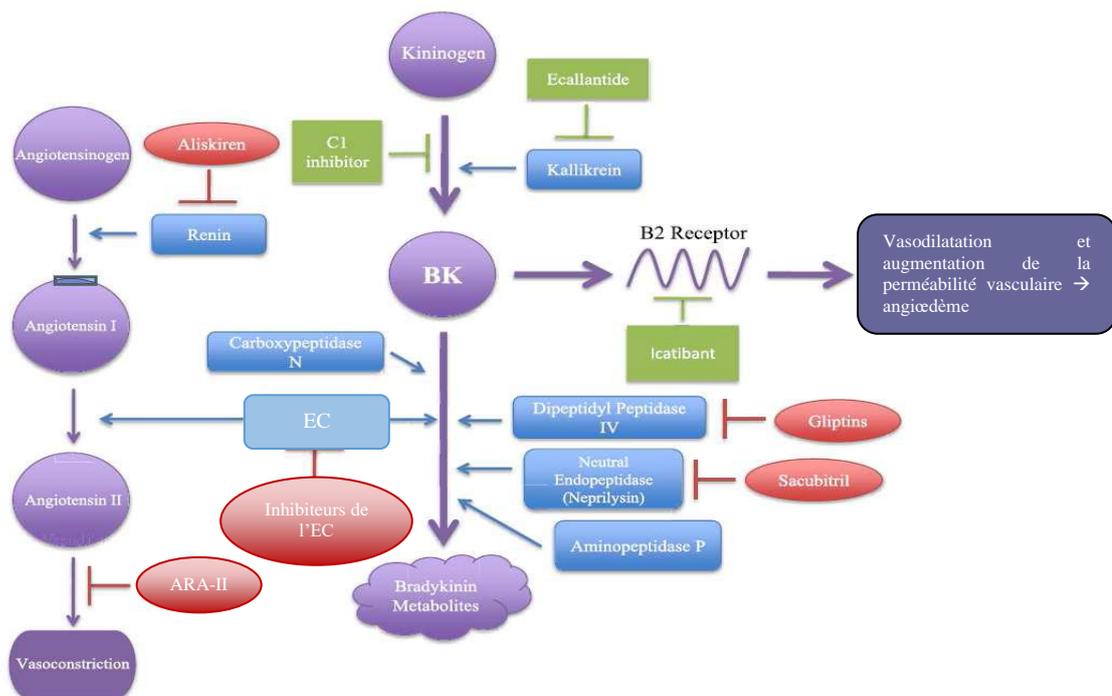


Figure 2 : Voies impliquées dans l'AE médié par la bradykinine, médicaments ciblant leurs peptidases (en rouge), médicaments inhibiteurs de l'accumulation de BK (en vert) ; EC : Enzyme de Conversion, ARA-II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II selon Hudey SN et al (8) traduit en français

A noter que la substance P, autre peptide pro inflammatoire, semble également impliquée dans la pathogenèse de l'AOB. En effet, la BK stimule son relargage au niveau des terminaisons nerveuses, qui par fixation sur les récepteurs de type I à la neurokinine, augmente la perméabilité vasculaire. La substance P est inactivée par les mêmes peptidases que la BK (8).

L'inhibition simultanée des voies de dégradation de la bradykinine et de la substance P augmenterait le risque de survenue d'AOB.

c. Diagnostic

En l'absence de possibilité de dosage de la BK en pratique courante, le diagnostic d'AOB repose essentiellement sur la clinique. Des dosages indirects du C1Inh et du C4 doivent également être réalisés a posteriori pour étayer le diagnostic.

i. Clinique

Les AOB se présentent le plus souvent sous forme d'oedèmes circonscrits de l'hypoderme ou sous-muqueux, d'apparition brutale, localisés principalement au niveau des lèvres et de la langue et/ou au niveau des voies aériennes supérieures (7). Plus rarement, les oedèmes peuvent être localisés au niveau des extrémités, des organes génitaux et de la muqueuse digestive, provoquant des douleurs abdominales d'intensité variée. Ces AOB ne sont ni prurigineux, ni érythémateux et ne sont pas associés à une urticaire. Une éruption réticulée peut cependant apparaître avant la crise et disparaître avec elle (3). Le pronostic vital est lié à l'atteinte laryngée corticorésistante, survenant dans 15 à 20% des cas (18), provoquant une asphyxie et à l'atteinte abdominale, parfois compliquée d'un choc hypovolémique.

Les épisodes durent entre 24 et 72 heures (7) et sont en général spontanément résolutifs. Les délais d'apparition vont de quelques heures à plusieurs années après introduction du médicament mais surviennent le plus souvent dans les 3 premiers mois de traitement (7). Les crises peuvent devenir de plus en plus fréquentes et/ou de plus en plus sévères au cours du temps si le traitement est maintenu (1) et peuvent persister jusqu'à plus de 6 mois après son arrêt.

ii. Examen biologique

Les dosages indirects reposent sur le dosage pondéral et fonctionnel du C1Inh et sur l'exploration du C4. Un dosage du C1q (fraction du complément) et la recherche d'anticorps anti-C1Inh peuvent également être réalisés pour éliminer une forme acquise non iatrogène (2).

Le dosage du C1Inh permet de différencier les AOB associés à un déficit héréditaire ou acquis en C1Inh (taux inférieurs à 50% des valeurs normales sur 2 prélèvements distincts) de ceux associés à un C1Inh normal dans certaines formes héréditaires et en cas de iatrogénie (1). Ces dosages n'ont pas besoin d'être réalisés lors d'une crise et peuvent être explorés a posteriori. En cas d'administration de concentrés de C1Inh, il est nécessaire d'attendre 1 semaine avant la réalisation des analyses (2). En cas de déficit en C1Inh, le taux de C4 est abaissé dans plus de 95% des cas.

Même si dans le cas d'un AOB iatrogène ces taux sont normaux, il est cependant nécessaire de les contrôler car il peut arriver qu'un AOB héréditaire ou acquis par déficit en C1Inh soit révélé lors de la prise d'un IEC ou d'un ARA-II.

iii. Diagnostic différentiel avec les AE histaminiques

De part leur aspect clinique très similaire, le principal diagnostic différentiel des AOB sont les AE histaminiques (AOH) (tableau1).

	Bradykiniques	Histaminiques
Fréquence	5%	95%
Symptomatologie	Sans urticaire, ni prurit, crises abdominales possibles	Prurit, urticaire, bronchospasme, hypotension
Durée	Au moins 24 heures, jusqu'à 5-6 jours	Quelques heures, jusqu'à 24-48h
Régression	Spontanément malgré la poursuite du médicament Possible récurrence à distance malgré arrêt	A l'arrêt du médicament en cause
Biologie : - Tryptase - IgE - Histamine - Taux C1Inh et C4	Normale Normal Normale Normaux	Augmentée Augmentée (+/-) Augmentée Normaux
Prise en charge	Acide tranexamique, icatibant, inhibiteur de C1 estérase	Corticoïdes, antihistaminiques, adrénaline

Tableau 1 : AOB vs AOH (4)

Poser le diagnostic de ces AOB est d'autant plus important qu'il existe un traitement spécifique et efficace contre les crises.

d. Prise en charge

La prise en charge se fait par l'arrêt du traitement en cause (19) et par l'instauration d'un traitement spécifique, le plus rapidement possible. Ce traitement varie selon la gravité de l'AOB. S'il n'existe pas de signes de gravité (œdème discret de la lèvre ou de la paupière), de l'acide tranexamique (EXACYL®), 1 à 2 g/6h en intraveineux (IV) ou per os (PO), administré de manière précoce durant 48 heures peut être proposé (20,21). Cette molécule agit en inhibant la synthèse de la plasmine et l'activation du facteur Hageman. En cas de formes sévères (atteinte extensive de la face, atteinte laryngée ou douleurs abdominales avec EVA > 5), les traitements prescrits dans les formes héréditaires doivent être utilisés. L'icatibant (FIRAZYR®) est un antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la BK2 ayant une efficacité dès la première heure après son administration (22,23). Ce traitement doit être administré à la posologie de 30 mg en sous-cutané (SC) à raison de 3 injections maximum par 24 heures (5). Les concentrés en C1Inh (BERINERT®, CINRYZE®) ou recombinant (RUCONEST®) peuvent également être utilisés par voie IV en cas d'atteinte respiratoire/endolaryngée (24). Une intubation, généralement nasotrachéale, et/ou une trachéotomie peuvent parfois être indiquées en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures. Les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces. Une surveillance en milieu hospitalier d'au moins 6 heures est recommandée (5). Par la suite, une contre-indication de la classe thérapeutique mise en cause est à envisager en fonction du rapport bénéfice-risque. Un avis spécialisé auprès du Centre national de référence des AE (CREAK) peut être demandé (5).

2. Classes médicamenteuses impliquées

a. Médicaments agissant sur le système-rénine-angiotensine aldostérone (SRAA)

i. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les IEC sont la cause la plus fréquente d'AOB (25). En effet, les IEC sont très largement prescrits, que ce soit pour l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque (IC) ou la maladie rénale chronique. En France plus de 5 millions de patients sont traités par cette classe thérapeutique (20). Ces médicaments augmentent le risque de survenue d'AOB en inhibant l'EC qui participe, de manière majoritaire, à la dégradation de la BK.

ii. Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Les ARA-II ou sartans sont des molécules plus récentes que les IEC, possèdent les mêmes indications, mais sont généralement utilisées en 2^e ligne en cas d'intolérance aux IEC. L'AOB lié aux ARA-II serait moins grave et surviendrait plus tôt que l'AOB lié aux IEC (10). L'apparition d'AOB sous ARA-II serait due à une augmentation des concentrations en BK faisant suite au blocage des récepteurs AT1 favorisant la fixation de l'angiotensine sur les récepteurs AT2 réduisant l'activité de l'EC (8).

iii. Inhibiteurs de la rénine

L'aliskiren est le seul médicament représentant cette classe thérapeutique et inhibe la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine. Il fait également parti des agents anti-hypertensifs cependant, depuis 2017, il n'est plus commercialisé en France en raison de son profil d'effets secondaires (hyperkaliémie, insuffisance rénale, AVC, hypotension). Une méta-analyse a retrouvé une incidence de 0,4% d'AOB chez les sujets traités par aliskiren (8). La raison pour laquelle l'aliskiren peut provoquer des AOB n'est pas clairement établie.

b. Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4

La DPP-IV est impliquée dans la dégradation de plusieurs peptides dont la BK et la substance P.

i. Gliptines

Depuis 2006, les gliptines font partie des antidiabétiques oraux et appartiennent à la classe des IDPP-IV. De nombreux patients diabétiques traités par gliptine présentent également des maladies cardiovasculaires (CV) pour lesquelles ils sont traités par IEC ou ARA-II. Plusieurs études mettent en évidence une augmentation de l'incidence de survenue d'AOB chez les patients traités à la fois par IEC et par gliptine (11,12,26). Cette association augmenterait de 4 à 9 fois le risque d'AOB (11, 12). Ce risque semble associé au degré d'inhibition de la DPP-IV et donc à la molécule utilisée (12,14) et/ou à la dose administrée (11).

ii. Immunosuppresseurs et médicaments anti-rejets

Ces médicaments sont utilisés en prévention du rejet de greffe chez les patients transplantés. En diminuant l'expression du CD26+ sur les lymphocytes T, les immunosuppresseurs diminuent la DPP-IV (27). Comme les gliptines, ils augmentent le risque d'AOB. Les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus, temsirolimus) sont principalement en cause (28,29) mais des cas ont également été décrits avec les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) (30,31). La survenue de ces AOB semble dose et classe dépendants (27). L'incidence serait de 1,2% avec les inhibiteurs de mTOR et pourrait atteindre 6,6% lorsqu'ils sont associés à un IEC et 0,8% en cas d'association avec des ARA-II (28). Les incidents impliquant les inhibiteurs de la calcineurine sont plus rares car ils diminuent l'activité de la DPP-IV de 10 à 15% contre 60% pour le sirolimus.

c. Inhibiteurs de la néprilysine

La néprilysine, aussi connue sous le nom de Neutral EndoPeptidase (NEP), est également impliquée dans la dégradation de la BK et de la substance P.

i. Racécadotril

Le racécadotril est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës par effet anti-sécrétoire intestinal lié à l'inhibition de l'enképhalinase « NEP ». Une étude cas/non cas menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon à partir des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a retrouvé une plus grande notification d'AOB lors de l'association IEC/racécadotril que lors de

l'association IEC/lopéramide (un autre anti diarrhéique) avec un ROR (reporting odds ratio) à 9,17 (IC 95% [2,26-37,25]).

ii. Sacubitril

Le sacubitril est retrouvé dans la spécialité ENTRESTO® en association avec le valsartan, indiqué depuis peu dans le traitement de l'IC. Le sacubitril est également un inhibiteur de la NEP. Dans l'étude PARADGM-HF comparant l'association valsartan/sacubitril à l'énalapril dans l'IC, des AOB ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par l'association valsartan/sacubitril vs 0,2 % des patients traités par énalapril (p=0,13) (32). L'association sacubitril/IEC est d'ailleurs contre-indiquée et une fenêtre de 36 heures est recommandée en cas de relais ENTRESTO® vers IEC ou IEC vers ENTRESTO®.

d. Médicaments estrogéniques et dérivés anti-androgéniques

L'un des facteurs de risque d'AOB est le sexe féminin (6) laissant évoquer selon certains auteurs une possible interaction entre l'estradiol et la voie physiopathologique conduisant aux AOB sous IEC (33). Les femmes sous traitement hormonal substitutif semblent présenter une réduction de l'activité enzymatique de l'EC et celles sous œstrogènes un taux abaissé de C1Inh pouvant favoriser le risque d'AOB (34). Certains auteurs indiquent que des modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, tamoxifène) pourraient également être inducteurs d'AOB (35). Des cas d'AOB ont également été rapportés chez des hommes prenant de l'estramustine (36) et de la leuproréline (37) dans le cadre de cancer de la prostate hormonorésistant, et sous inhibiteur de la 5-alpha-réductase : dutastéride (38) et finastéride (37) utilisés dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Le mécanisme de survenue de ces AOB résulterait des propriétés anti-androgéniques de ces molécules diminuant les concentrations de l'EC et de l'APP et augmenterait en parallèle la production de bradykinine via une baisse du C1Inh.

e. Thrombolytiques

Les activateurs tissulaires du plasminogène (tPA) : altéplase, ténecteplase, rétéplase, sont utilisés dans plusieurs indications en phase aigüe : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, occlusion de cathéters veineux et AVC ischémique.

Les tPAs hydrolysent le plasminogène en plasmine favorisant la formation de la BK (7). De part ce mécanisme d'action, leur association avec d'autres molécules influençant le métabolisme de la BK semble majorer le risque d'apparition d'AOB. L'incidence des AOB sous tPA chez des patients traités simultanément par IEC est de 1,9% (39). Quelques cas ont également été rapportés en cas d'association avec des ARA-II (40).

Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (mise à jour octobre 2020) classe l'association de ces différentes classes thérapeutiques en association déconseillée, sauf l'association sacubitril/ IEC qui est contre-indiquée (41).

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prise en charge immédiate et à distance des cas d'AOB enregistrés dans la BNPV.

L'objectif secondaire est de proposer des recommandations sur la prise en charge de ces AOB, notamment sur les alternatives thérapeutiques aux molécules mises en cause.

IV. Matériels et Méthodes

1. Type et population de l'étude

Cette étude est une analyse rétrospective et descriptive des cas d'AOB enregistrés dans la BNPV de 1985 à septembre 2020.

Les patients inclus dans cette étude sont des patients traités par IEC, ARA-II et/ou gliptine ayant présenté un événement indésirable de type AOB pour lequel l'une de ces classes médicamenteuses est suspectée.

2. Critères de l'étude

a. Requête dans la BNPV

Pour rappel, la BNPV comprend toutes les notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux (EIM) détectées par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance français depuis 1985 (42). Chaque notification d'EIM est analysée localement par des pharmacologues. Le lien de causalité présumé entre le médicament et le symptôme présenté par le patient est évalué selon la méthode de Begaud et al (43). Les EIM sont ensuite enregistrés de manière anonyme pour le patient comme pour le déclarant. Les effets sont codés selon la classification internationale MedDRA (Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementaires) (44). Selon la législation française, l'approbation par un comité de protection des personnes (CPP) n'est pas requise pour ce type d'étude.

La sélection des cas a été réalisée en effectuant une recherche associant dans le commentaire des cas la mention « %d_me bradykin% » et les médicaments appartenant aux classes médicamenteuses suivantes : IEC, ARA-II ou gliptine, seules ou en association.

b. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les cas inclus dans cette étude sont ceux dont les patients :

- ont présenté un AOB,
- ont reçu un traitement par IEC, ARA-II et/ou gliptine,
- et pour lesquels une déclaration de pharmacovigilance a été réalisée.

Les critères de non-inclusion sont les cas dans lesquels :

- le diagnostic d'AOB n'est pas retenu
- un doublon est identifié.

3. Données collectées

Les données nécessaires ont été recueillies et analysées dans un tableur Excel® :

- Informations patients : âge, sexe, antécédents d'AE
- Déclarant du cas : catégorie socio-professionnelle et secteur d'activité
- Médicament(s) suspecté(s) : nom du médicament en DCI, classe médicamenteuse, indication
- Traitement(s) associé(s) : suspectés ou non, à risque ou non de survenue d'AOB
- Symptomatologie : description, gravité, délai de survenue après introduction (de l'épisode déclaré, du 1^{er} épisode si antécédent d'AE), durée de l'épisode
- Examen biologique réalisé : bilan immuno-allergique, exploration du complément et/ou du C1Inh, autres examens réalisés
- Prise en charge immédiate et à distance : arrêt du traitement, arrêt des co-médications, traitement immédiat mis en place, réintroduction, relai médicamenteux
- Evolution et survenue ou non d'un nouvel épisode

4. Classement des cas selon la probabilité de la nature bradykinique de l'AE

Devant la difficulté à affirmer la nature bradykinique d'un AE, les cas ont été classés (figure 3) selon la probabilité que ces AE soient de cette nature, en 3 groupes (diagnostic peu probable, possible et probable), selon des critères cliniques et biologiques d'AOB :

- Peu probable si la présentation clinique (présence d'une urticaire) et/ou les résultats du bilan biologique (augmentation de l'histaminémie, de la tryptasémie, du taux d'IgE sérique) étaient peu évocateurs de ce type d'AE
- Possible si une autre étiologie était également évoquée (autres médicaments suspectés ou autre cause)
- Probable si la présentation clinique (crise abdominale douloureuse associée) était évocatrice

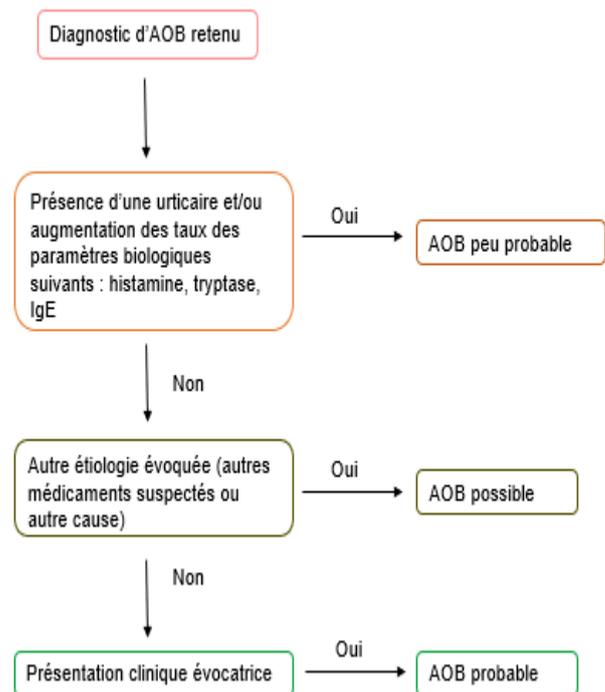


Figure 3 : Flowchart des critères de classification de l'AOB

5. Évitabilité

Afin de classer les différents cas selon l'évitabilité du contexte de survenue, l'échelle française créée par P. Olivier en 2005 (annexe 2) avec un groupe de travail de différents CRPV (45) a été utilisée. Les critères pris en compte dans cette échelle sont :

- Les recommandations du médicament ont été respectées par le prescripteur ou le patient : dans notre étude la réponse était défavorable en cas de contre-indication à l'utilisation de la molécule suspectée selon la monographie française de celle-ci (prescription d'IEC en cas d'antécédent d'AE, association contre-indiquée) ou en cas de non-respect de l'indication. Les contre-indications relatives, ou association déconseillée, n'ont pas été considérées comme un non-respect des recommandations.

- Le patient présente d'autres facteurs de risques : dans notre étude la réponse était favorable en cas d'antécédents d'AOB et/ou en cas de traitements concomitants favorisant le risque de survenue d'AOB.
- La prescription est adaptée aux conditions de vie et à l'environnement du patient : item inévaluable car les conditions de vie et l'environnement du patient ne sont pas connus.
- La prescription est probablement incontournable pour le patient : au vu de leurs positionnements thérapeutiques dans les recommandations nationales, les IEC, les ARA-II et les gliptines ont été considérés comme des traitements incontournables.

Cette échelle permet de classer les effets indésirables en 4 catégories d'évitabilité en fonction du score global obtenu avec la grille d'évitabilité :

Catégorie	Scores	Libellé
1	-13 à -8	EI évitable
2	-7 à -3	EI potentiellement évitable
3	-2 à +2	Inévaluable
4	+3 à +8	EI inévitable

EI = effet indésirable.

6. Statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (Q1-Q3 ; min-max) et arrondies à l'unité.

La comparaison des variables qualitatives indépendantes a été effectuée grâce au test du Chi2 de Pearson ou test exact de Fisher en cas d'effectifs < 5. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

La comparaison des variables quantitatives a été effectuée par le test non paramétrique de Wilcoxon Mann Withney. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %. Les tests ont été effectués sur le logiciel R (version 3.4.3 R core team (2017)).

V. Résultats

Au total, 282 cas ont été extraits (figure 4). Parmi eux, 7 ont été exclus (4 car le diagnostic d'AOB n'a pas été retenu et 3 pour cause de doublons).

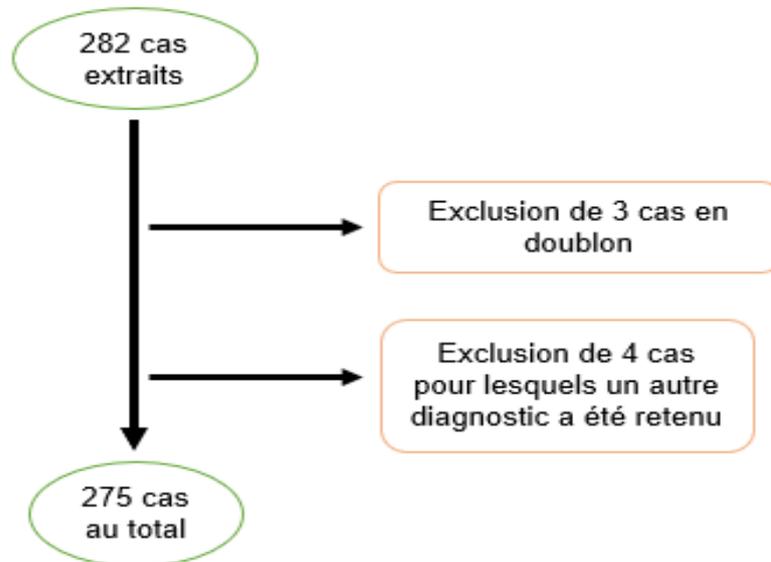


Figure 4 : Extraction et sélection des cas retrouvés après requête dans la BNPV

1. Population de l'étude

L'âge médian des patients était de 68 ans (Q1-Q3 : 60-78 ; min-max : 16-96). Dans 7 cas l'âge des patients n'était pas renseigné. Les hommes étaient plus représentés que les femmes avec une proportion de 63% (n=108). Il était retrouvé une notion d'antécédents d'AE dans 46% des cas (n=126).

2. Notifications de pharmacovigilance

Sur les 275 cas sélectionnés, 230 ont été notifiés par des médecins, 38 par des pharmaciens, 3 par des particuliers et 4 par d'autres professionnels de santé (figure 5). La majorité des déclarations provenait de déclarants exerçant en milieu hospitalier (92% vs 5% en milieu libéral).

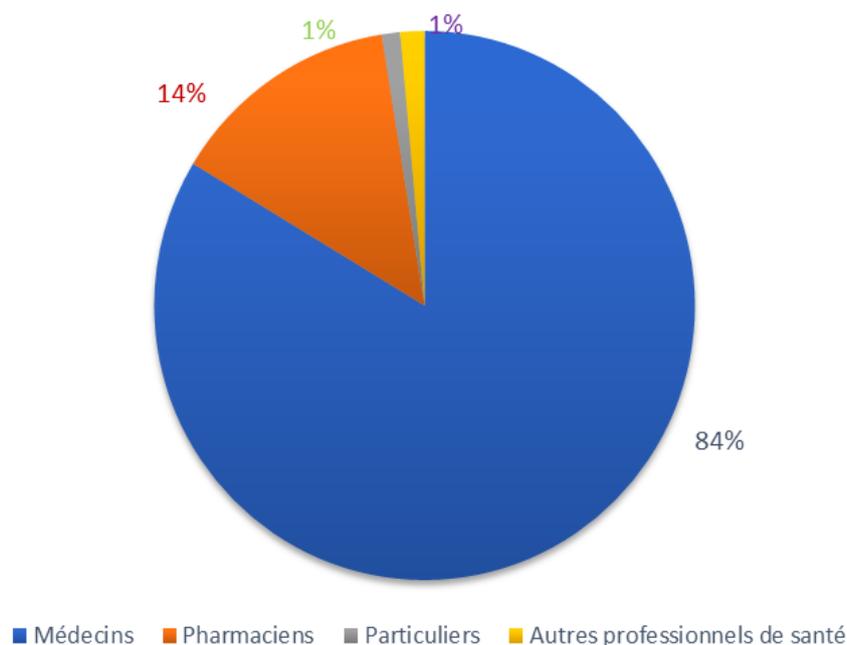


Figure 5 : Répartition des cas en fonction de la catégorie socio-professionnelle du déclarant

3. Médicaments suspectés

a. Classes médicamenteuses suspectées et indications (figure 6 et tableau 2)

Les IEC étaient impliqués dans 242 cas (215 seuls, 8 en association avec un ARA-II et 19 avec une gliptine). Les indications des IEC étaient l'HTA dans 55% des cas, la prévention CV dans 4% des cas, la néphroprotection dans 3% des cas, et l'IC dans 1% des cas. Elle n'était pas précisée dans 89 cas (37%).

Concernant les ARA-II, ils étaient impliqués dans 39 cas (28 seuls, 8 en association avec un IEC et 3 avec une gliptine) et l'indication « HTA » était décrite dans 61% des cas et « IC » dans 3% des cas. Elle n'était pas renseignée dans 14 cas (36%).

Sur les 24 cas impliquant une gliptine (2 seuls, 19 en association avec un IEC et 3 avec un ARA-II), l'indication « diabète » était mentionnée dans 17 cas (71%). L'indication était inconnue dans 7 cas (29%).

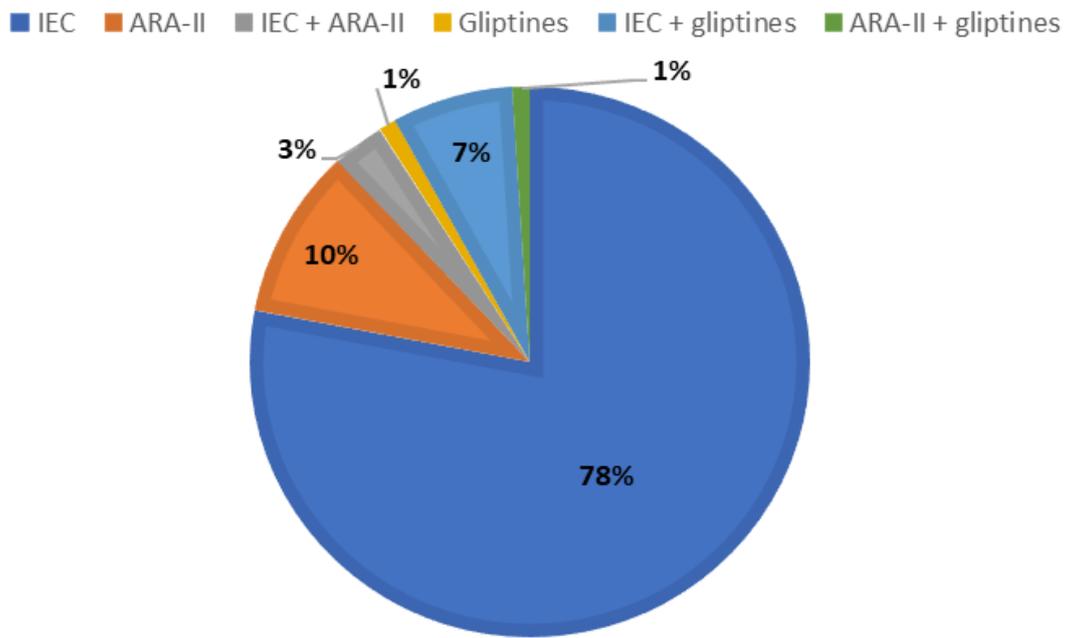


Figure 6 : Répartition des cas selon la classe médicamenteuse suspectée

Médicaments suspectés	Nombre de cas N=275 n (%)
IEC seul	215 (78)
Périndopril	96 (34,91)
Ramipril	68 (24,73)
Enalapril	27 (9,82)
Lisinopril	11 (4,00)
Captopril	5 (1,82)
Fosinopril	5 (1,82)
Trandolapril	3 (1,09)
ARA-II seul	28 (10)
Irbésartan	9 (3,27)
Candésartan	6 (2,18)
Losartan	6 (2,18)
Valsartan	5 (1,82)
Olmésartan	1 (0,36)
Telmisartan	1 (0,36)
Gliptine seule	2 (1)
Sitagliptine	2 (0,73)
IEC + ARA-II	8 (3)
Ramipril + irbésartan	2 (0,73)
Benezépril + valsartan	1 (0,36)
Ramipril + candésartan	1 (0,36)
Enalapril + olmésartan	1 (0,36)
Lisinopril + irbésartan	1 (0,36)
Périndopril + losartan	1 (0,36)
Enalapril + irbésartan	1 (0,36)
IEC + gliptine	19 (7)
Périndopril + sitagliptine	9 (3,27)
Périndopril + saxagliptine	1 (0,36)
Périndopril + vildagliptine	1 (0,36)
Ramipril + sitagliptine	4 (1,45)
Ramipril + vildagliptine	3 (1,09)
Lisinopril + vildagliptine	1 (0,36)
ARA-II + gliptine	3 (1)
Irbésartan + vildagliptine	1 (0,36)
Irbésartan + sitagliptine	1 (0,36)
Telmisartan + vildagliptine	1 (0,36)

Tableau 2 : Répartition des cas selon le(s) médicament(s) suspecté(s)

b. Traitements associés

Dans 80% des cas (n=219) les patients prenaient d'autres médicaments que l'IEC, l'ARA-II et/ou la gliptine. Dans 29% de ces 219 cas (n=63), ils étaient également suspectés dans la survenue de l'AOB (figure 7). Les traitements associés étaient connus comme à risque de survenue d'AOB dans 28 (44%) de ces 63 cas (figure 7 et tableau 3).

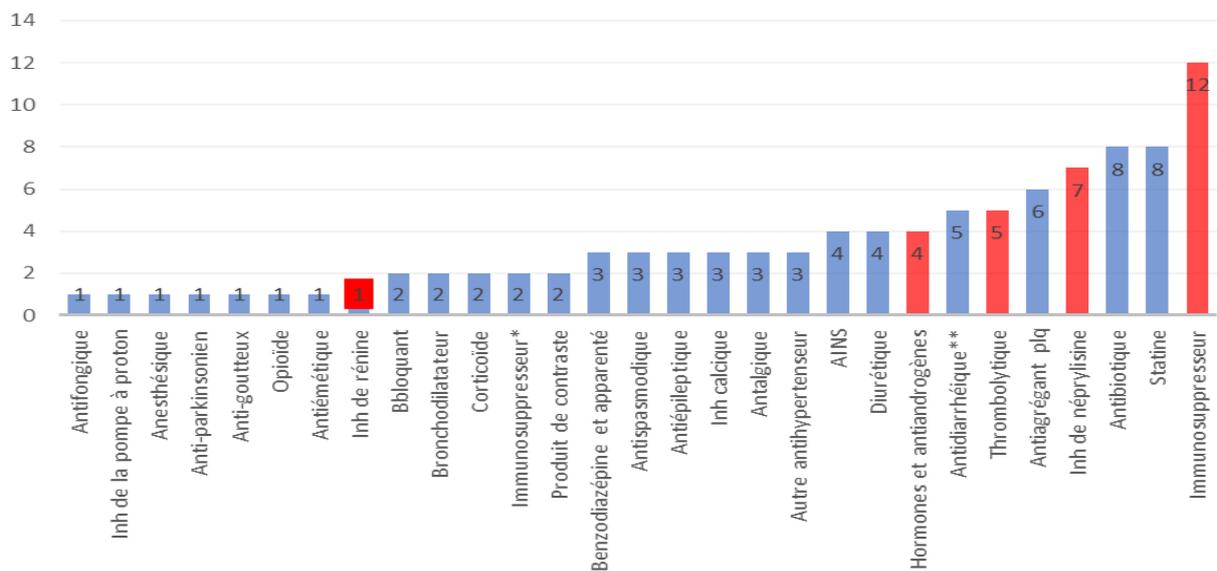


Figure 7 : Répartition des médicaments co-suspectés selon leur classe thérapeutique (en rouge les classes thérapeutiques connues pour être associées à un risque de survenue d'AOB) ; Inh : inhibiteur ; * acide mycophénolique/ ** autre que racécadotril

Médicaments co-suspectés et connus pour être associés à un risque de survenue d'AOB	Nombre de cas N = 28 n (%)
Immunosuppresseurs	11 (39)
Evérolimus	8 (28,57)
Sirolimus	1 (3,57)
Evérolimus + ciclosporine	1 (3,57)
Ciclosporine	1 (3,57)
Inhibiteurs de néprilysine	6 (21)
Racécadotril	5 (17,86)
Sacubitril	1 (3,57)
Thrombolytiques	5 (18)
Altéplase	5 (17,86)
Médicaments estrogéniques et dérivés anti-androgéniques	4 (14)
Diéthylstilbesterol	2 (7,14)
Ethinylestradiol	1 (3,57)
Triptoréline + bicalutamide	1 (3,57)
Inhibiteurs de néprilysine + immunosuppresseurs	1 (4)
Racécadotril + évérolimus	1 (3,57)
Médicaments agissant sur le SRAA	1 (4)
Aliskiren	1 (3,57)

Tableau 3 : Pourcentage de cas survenus suite à l'association d'un IEC, ARA-II et/ou gliptine avec un autre médicament connu à risque de survenue d'AOB

Une association entre IEC +/- ARA-II +/- gliptine et l'une de ces molécules n'était présente dans aucun cas.

4. Description de la symptomatologie

a. Symptomatologie

Un œdème généralisé de la face était retrouvé dans 32% des cas (n=89). Cet œdème était le plus souvent localisé au niveau des lèvres et de la langue pour 81% des cas (n=222) mais également au niveau cervical et laryngé dans 28% des cas (n=77). Des œdèmes dans d'autres sphères que ORL étaient également décrits : 12 cas mentionnaient la survenue d'œdèmes au niveau des membres, 3 au niveau des

organes génitaux et 2 au niveau du tronc. Dans 13 cas il a été observé chez les patients d'autres symptômes associés :

- au niveau de la sphère ORL (7 cas) : érythème pharyngé, rhinite, saignement buccal, paresthésies et picotements laryngés, engourdissement de la face, douleur de la langue, tuméfaction des glandes salivaires
- atteinte neurologique (3 cas) : crise comitiale inaugurale, paresthésies, insomnie
- troubles digestifs (2 cas) : vomissements, hoquet
- tachycardie (1 cas)

Un syndrome abdominal était décrit dans 3% des cas (n=9) et une éruption cutanée dans 8% des cas (n=22).

b. Gravité

Au total, 246 cas (90%) étaient considérés comme graves et 29 (10%) comme non graves (figure 8). Parmi les cas graves, une hospitalisation a été notifiée dans 60% des cas (n=165), une mise en jeu du pronostic vital dans 10% des cas (n=28), un décès dans 1% des cas (n=2) et une prolongation d'hospitalisation dans 1% des cas (n=2). Dans 49 cas (18%), une « autre situation médicale grave », sans détail, justifiait la gravité du cas.

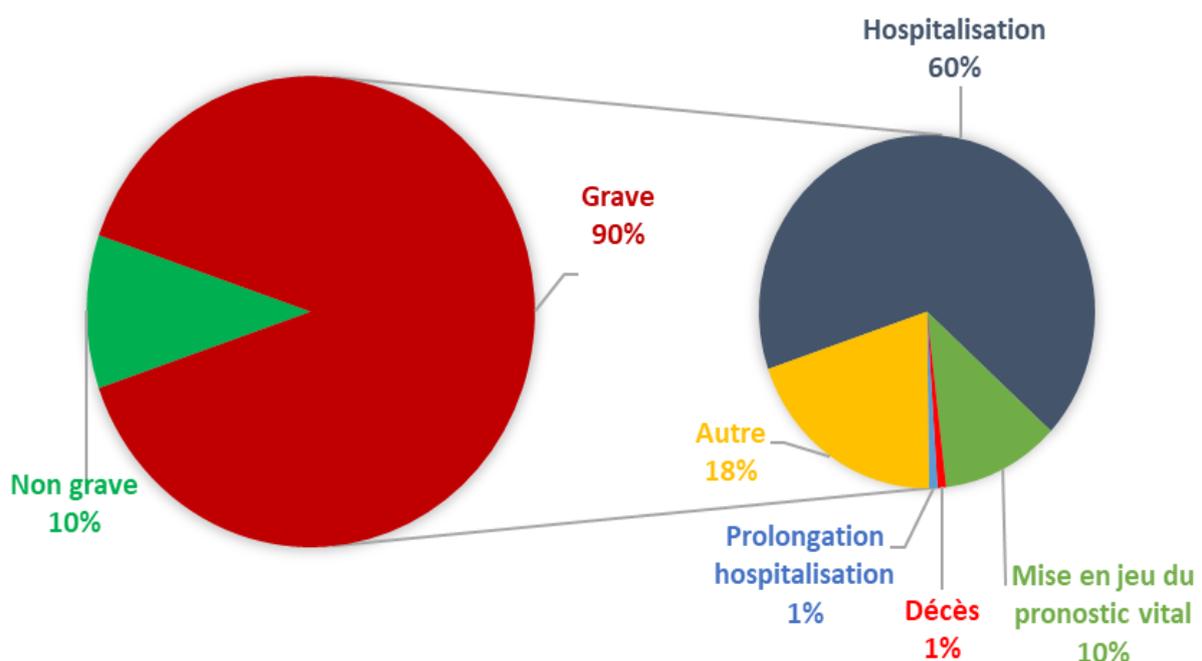


Figure 8 : Répartition des cas selon la gravité déclarée

Les cas graves (n=246) ont ensuite été classés selon la classe médicamenteuse suspectée (IEC, ARA-II, gliptine) seule ou en association avec une autre classe médicamenteuse à risque de survenue d'AOB (IEC/ARA-II/gliptine ou autres médicaments également connus comme à risque) (tableau 4).

Classe médicamenteuse	Total N = 305	Cas grave N= 246
IEC	242	218 (90)
Seul	190	167 (88)
Associé	52	51 (98)
ARA-II	39	34 (87)
Seul	26	21 (81)
Associé	13	13 (100)
Gliptine	24	23 (96)
Seul	1	1 (100)
Associé	23	22 (96)

Tableau 4 : Proportion (n (%)) de cas graves selon la classe médicamenteuse suspectée seule ou en association

Sous IEC (seul ou en association), 90% des cas étaient notifiés comme graves contre 87% sous ARA-II (seul ou en association). La proportion de cas graves n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (p=0,57).

Par contre, les cas étaient plus souvent graves sous IEC ou ARA-II en association vs IEC ou ARA-II seuls (p=0,0048).

Concernant les 2 cas de décès, ils sont tous deux survenus suite à la prise d'un traitement par ramipril et dans lequel il était le seul médicament suspect : les patients étaient âgés de 62 (femme) et 81 (femme) ans et le délai de survenue après introduction était non précisé dans le 1^{er} cas et de 2 jours dans le 2nd cas. Dans le premier cas, la patiente a présenté un œdème de la langue avec une majoration progressive au niveau laryngée conduisant à un arrêt cardiorespiratoire d'origine hypoxique nécessitant une réanimation. Après cet événement, la patiente présentant un état neurovégétatif persistant, il a été décidé un arrêt des thérapeutiques. La prise en charge initiale a été réalisée aux urgences par l'administration de méthylprednisolone et de dexchlorphéniramine, puis d'adrénaline en intramusculaire à deux reprises ainsi que par nébulisation d'adrénaline et d'un bronchodilatateur,

sans efficacité. Après sa réanimation, il est alors décidé de lui administrer un inhibiteur de C1 estérase (BERINERT®, 15000UI sur 30 minutes), 5h30 après le début de son AE.

Dans le second cas, la patiente a présenté une désaturation et un arrêt cardio-respiratoire sur un AOB 2 jours après la prescription aux urgences d'un ancien traitement par ramipril. A noter que la patiente avait des antécédents d'AOB au ramipril avec un premier épisode signalé 6 mois auparavant pour lequel ce traitement avait été suspendu.

c. Délai de survenue

Le délai de survenue après introduction de l'épisode déclaré était connu dans 178 cas. Le délai médian était de 12 mois (Q1-Q3 : 1-60 ; min-max : 0,009 (= 6h30)- 360 (= 30 ans)) après introduction (tableau 5).

Parmi les patients ayant déjà présenté un ou plusieurs épisodes d'AE (126 patients) le délai de survenue du 1^{er} épisode après introduction était précisé dans 30 cas et était de 12 mois (Q1-Q3 : 5,5-38,33 ; min-max : 0,5-204).

Les délais de survenue étaient statistiquement plus longs lorsque les patients avaient déjà présenté un AOB par rapport à ceux qui n'en avaient jamais présenté ($p < 0,05$).

Classe médicamenteuse	Episode déclaré		1 ^{er} épisode si antécédent d'AOB		Episode déclaré si pas d'antécédent d'AOB		Episode déclaré si antécédent d'AOB	
	N	Délai de survenue (mois)	N	Délai de survenue (mois)	N	Délai de survenue (mois)	N	Délai de survenue (mois)
Tous les cas	178	12 (1-60 ; 0,009-360)	30	12 (5,5-38,33 ; 0,5-204)	98	8,5 (0,35 -36 ; 0,009-360)	80	36 (6-87 ; 0,03-252)
IEC	148	12 (1-51 ; 0,009-360)	28	12 (4,75-36 ; 0,5-204)	86	8,5 (0,37-36 ; 0,009-360)	62	36 (6,25-81 ; 0,03-244)
ARA-II	18	14 (1-120 ; 0,1-252)	1	120	8	0,75 (0,38-87 ; 0,1-120)	10	42 (3,25-120 ; 1-252)
Gliptine	0		0		0		0	
IEC + ARA-II	1	0,1	0		1	0,1	0	
IEC + gliptine	10	48 (36-60 ; 24-240)	1	12	3	36 (30-138 ;24-240)	7	60 (36-60 ; 24-96)
ARA-II + gliptine	1	1	0		0		1	1

Tableau 5 : Délai médian de survenue de l'AOB selon la classe médicamenteuse (médiane (Q1-Q3 ; min-max))

d. Durée des épisodes

La durée des épisodes, avec ou sans traitement, était connue dans 112 cas et était de 2 jours (Q1-Q3 : 1-3 ; min-max : 0,17-25) (tableau 6).

Classe médicamenteuse	N	Durée médiane des épisodes (en jours)
IEC	89	2 (1-3 ; 0,17-25)
ARA-II	9	1 (1-2 ; 0,5-8)
Gliptine	0	
IEC + ARA-II	1	1
IEC + gliptine	12	2,5 (1,38-4 ; 1-6)
ARA-II + gliptine	1	0,5

Tableau 6 : Durée médiane des épisodes d'AOB selon la classe médicamenteuse (médiane (Q1-Q3 ; min-max))

5. Prise en charge

a. Examens biologiques

Une exploration du complément avec dosage du C3, C4 et/ou du C1Inh a été effectuée dans 128 cas (47% des cas). Dans tous ces cas les résultats des dosages étaient normaux.

La réalisation de tests immuno-allergologiques (dosage sanguin des IgE, des tryptases, des éosinophiles et de l'histamine) a été menée dans 54 cas (20% des cas). Dans 13 de ces cas, les résultats étaient anormaux : 5 cas décrivaient une augmentation des IgE, 3 une augmentation des tryptases, 1 une éosinophilie, 1 une augmentation de l'histamine et 2 cas une augmentation des tryptases et d'IgE.

Dans 23 cas, d'autres examens ont été réalisés : explorations allergologiques (prick test, IDR et test de provocation par voie orale), dosage du gène XPNPEP2, de l'EC, et étude de l'activité kininogénase qui était retrouvée élevée dans 3 cas.

b. Prise en charge immédiate

La prise en charge immédiate passait par l'arrêt du ou des médicament(s) mis en cause et la mise en place d'un traitement d'urgence.

Le traitement suspecté en priorité était arrêté dans 241 cas (soit 94,14% des cas pour lesquels l'évolution était décrite).

En cas d'association de deux classes thérapeutiques différentes (IEC, ARA-II et gliptine), sur 27 cas pour lesquels l'évolution était décrite, aucune des deux molécules n'était arrêtée dans 3 cas et seulement l'une des deux était arrêtée dans 2 cas : arrêt de la gliptine et maintien de l'IEC dans le premier cas et arrêt de l'IEC avec majoration de la posologie de l'ARA-II dans le second cas.

Sur les 27 cas pour lesquels le traitement suspecté était associé à un autre médicament à risque de survenue d'AOB et dont l'évolution était connue, aucune des deux molécules n'était arrêtée dans 1 cas et seulement l'une des deux était arrêtée dans 15 cas : 12 dans lesquels l'IEC, l'ARA-II et/ou la gliptine étaient arrêtés et la co-médication maintenue et 3 dans lesquels l'IEC, l'ARA-II et/ou la gliptine étaient maintenus et la co-médication suspendue.

En termes de prise en charge médicamenteuse immédiate (tableau 7), 70% des patients (n=192) ont reçu un traitement d'urgence pour un AOH en première ligne, relayé dans un second temps par un traitement spécifique aux AOB pour 37% d'entre-eux (n=101). Dans 11% des cas (n=29), les patients ont reçu un traitement spécifique à la prise en charge des AOB en première intention.

Traitements mis en place n (%)		Amélioration n (%)	Pas d'amélioration n (%)	Non connue n (%)
Traitement de l'AOH N= 192 (70)	Corticoïdes N=152 (55)	44 (29)	97 (64)	11 (7)
	Antihistaminiques N=140 (51)	52 (37)	79 (57)	9 (6)
	Adrénaline N=69 (25)	20 (29)	46 (67)	3 (4)
Traitement de l'AOB N= 130 (47)	Acide tranexamique N=58 (21)	47 (81)	3 (5)	8 (14)
	Icatibant N=89 (32)	80 (90)	1 (1)	8 (9)
	Inhibiteurs de la C1 estérase N=28 (10) <ul style="list-style-type: none"> • Berinert® 18 cas • Cinryze® 2 cas • Ruconest® 2 cas 	25 (89)	1 (4)	2 (7)

Tableau 7 : Prise en charge des AE et évolution

Pour les 30 cas dans lesquels le pronostic vital était engagé ou dans lesquels les patients sont décédés (cas graves), les traitements utilisés en cas de signes de gravité ont été utilisés dans 17 cas (57% de ces cas) : 13 cas pour l'icatibant et 4 cas pour un inhibiteur de C1 estérase.

Une demande d'avis auprès du CREAK est mentionné dans 5 cas, tous issus de régions différentes.

c. Prise en charge à distance

i. Réintroduction du médicament ou de la classe médicamenteuse suspecté

Dans 13 cas (5% des cas) le médicament suspect ou un médicament appartenant à la même classe thérapeutique ont été réintroduits :

- 8 cas dans lesquels un IEC seul était suspecté : réintroduction de la même molécule dans 6 cas et de la même classe thérapeutique dans 2 cas (énalapril vers périndopril et ramipril vers quinalapril).
- 2 cas dans lesquels un ARA-II seul était suspecté : réintroduction de la même molécule dans ces 2 cas
- 2 cas dans lesquels l'association IEC-ARA-II était suspectée : réintroduction des 2 molécules dans le premier cas et seulement de l'ARA-II dans le second
- 1 cas dans lequel l'association IEC-gliptine était suspectée : réintroduction des 2 molécules

Ces cas dans lesquels une réintroduction a été notifiée ont ensuite été classés selon le degré de gravité du cas déclaré (figure 9).

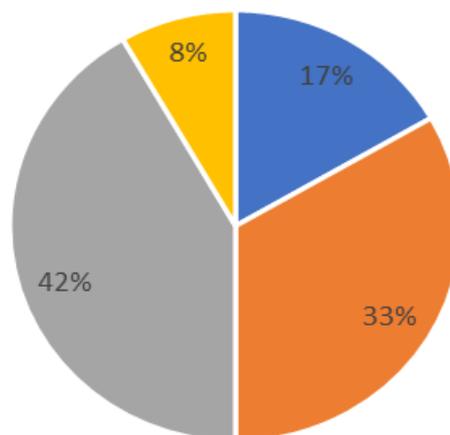


Figure 9 : Réintroduction du médicament suspect ou d'un médicament appartenant à la même classe thérapeutique selon la gravité du cas déclaré

ii. Relai du médicament suspecté

Selon l'indication et la classe médicamenteuse suspectée, différents relais médicamenteux ont été effectués (tableau 8). Dans 200 cas le relai effectué n'était pas précisé (cas non mentionnés dans le tableau).

Concernant les IEC, toute indication confondue (n=69), un relai par ARA-II a été effectué dans 12 cas (17%) : dans 3 cas une récurrence d'AOB a été notée et dans 2 de ces cas l'ARA-II a, par la suite, été remplacé par un diurétique dans un cas et par un inhibiteur calcique dans un autre cas.

Traitement relai	Traitement initial	Hypertension artérielle (N=153)				IC (N=4)	Néphroprotection (N=6)	Prévention CV (N=10)
		IEC	ARA-II	ARA-II + IEC	IEC + gliptine	ARA-II	IEC	IEC
		(n=26)	(n= 2)	(n=1)	(n=2)	(n=1)	(n=1)	(n=5)
αbloquant		1						
Autre (rilménidine)		1						
βbloquant		3				1		
βbloquant + diurétique		1						
βbloquant + inhibiteur calcique + αbloquant		1						
IEC		2			1			
Inhibiteur calcique		11	2		1		2	
Inhibiteur calcique + βbloquant		1						
Inhibiteur calcique + diurétique		1						
Diurétique				1			1	
ARA-II		6 *					2	

* 2 cas dans lesquels l'IEC a dans un premier temps été relayé par un ARA-II puis dans un second temps par un diurétique (1^{er} cas) et par un inhibiteur calcique (2^e cas)

Tableau 8 : Relai médicamenteux effectué selon l'indication de la classe médicamenteuse suspectée dans la survenue de l'AOB (non précisé si relai non connu)

6. Récidives

Dans 36 cas une récidive d'AE a été notifiée dont 2 (6%) lorsque le traitement suspecté n'avait pas été arrêté et 8 (22%) après réintroduction du médicament suspecté. Dans 7 cas (19%), une récidive d'AE est survenue malgré l'arrêt du traitement et sans réintroduction de la classe thérapeutique mise en cause. Dans ces cas, les patients ont présenté entre 1 et 6 épisodes d'AE mais qui étaient rapportés comme moins fréquents et moins graves. Les délais de réapparition ne sont mentionnés que dans un seul cas. Dans celui-ci, le patient a présenté 2 épisodes d'AE récidivants à 3 et 4 mois puis 1 nouvel épisode à 6 mois.

7. Classement des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE

Dans 28 cas (10%), le diagnostic d'AOB était classé comme **peu probable** (tableau 9) car une urticaire était associée à l'AE dans 16 cas et la biologie était peu évocatrice dans 12 cas.

Le diagnostic était classé comme **possible** dans 41 cas (15% des cas) dont 26 car d'autres médicaments étaient également suspectés, 6 car un doute avec un mécanisme histaminergique était évoqué dans le commentaire du cas, sans réalisation de tests immunoallergiques permettant d'infirmer cette hypothèse, et 9 pour lesquels une cause extérieure était évoquée (cause infectieuse, alimentaire, traumatisme par canule de trachéotomie ou fibroscopie, piqure, shampoing, syndrome lymphoprolifératif).

Enfin, le diagnostic était jugé comme **probable** dans 206 cas (75% des cas) dont 9 cas dans lesquels les patients présentaient un syndrome abdominal.

Probabilité du caractère bradykinique de l'AE	Nombre de cas n (%)
Probable	206 (75)
Possible	41 (15)
Peu probable	28 (10)

Tableau 9 : Classification des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE

8. Évitabilité

Selon l'échelle française d'évitabilité (tableau 10), la survenue d'un AOB était potentiellement évitable dans 46% des cas (n=127) :

- Dans 46% des cas les patients avaient déjà présenté au moins un épisode d'AE, dont 87% dans lesquels un IEC était prescrit
- Dans 21% des cas une association déconseillée était présente

La survenue d'un AOB était jugée comme inévitable dans 43% des cas (n=120 cas). Un score de 2 a été obtenu pour 31 cas les rendant inévaluables. Dans aucun des cas la survenue de l'AE n'a été jugée comme évitable (catégorie 1).

Scores obtenus	Libellé	Nombre de cas	Catégorie
-6	EI potentiellement évitable	110	2
-1			
2	Inévaluable	31	3
4	EI inévitable	36	4
7			

Tableau 10 : Répartition des catégories d'évitabilité de l'AOB selon les scores obtenus ; EI « effet indésirable »

VI. Discussion

1. Interprétation des résultats

a. Déclaration et population de l'étude

Sur une période 35 ans, 275 cas d'AOB survenus sous IEC, ARA-II et/ou gliptine ont été déclarés en France, majoritairement par des médecins travaillant en secteur hospitalier (80% des cas). Cela peut être expliqué par le fait que la majorité des cas déclarés (89% des cas) étaient graves et ont nécessité une hospitalisation.

Dans ces cas, l'âge médian des patients était supérieur à 65 ans (68 (Q1-Q3 : 60-78 ; min-max : 16-96)) ce qui constitue un facteur de risque de survenue d'AOB (17). Dans notre étude, la proportion d'homme (63%) était plus élevée que celle des femmes ce qui est en contradiction avec la littérature dans laquelle il est rapporté que le sexe féminin fait partie des facteurs de risque de survenue d'AOB (6,17).

b. Médicaments impliqués

Comme décrit dans la littérature, les IEC, seuls ou en association avec d'autres médicaments pourvoyeurs d'AOB, étaient impliqués dans la majorité des cas (88% des cas) de notre étude. Les ARA-II, seuls ou en association, étaient impliqués dans une moindre mesure (14% des cas). Les gliptines étaient impliqués dans 9% des cas. Cependant, dans ces cas, la gliptine n'était associée ni à un IEC ni à un ARA-II que dans 2 cas, dont l'un dans lequel de l'altéplase avait été administrée peu de temps avant la survenue de l'AOB. Ce cas unique rejoint les cas isolés rapportés dans la littérature (13,14).

L'association de plusieurs médicaments connus comme étant à risque de survenue d'AOB, et considérée comme une association déconseillée (41), était impliquée dans 21% des cas d'AOB.

c. Présentation clinique

La présentation clinique des cas était similaire à celle retrouvée dans la littérature (7), avec la survenue d'un œdème au niveau des lèvres et de la langue (81% des cas) et/ou au niveau des voies aériennes supérieures (28% des cas). Dans la littérature, une atteinte laryngée est retrouvée dans 15 à 20% des cas (18). Un syndrome abdominal, typique des AOB, était décrit dans 3% des cas. Plusieurs symptômes atypiques étaient également présentés par les patients : des œdèmes de

localisation plus rares (membres, organes génitaux, tronc) dans 6% des cas et d'autres symptômes associés dans 5% des cas. Une éruption cutanée était présente dans 8% des cas mais dans aucun elle n'était définie comme réticulée (3).

Les cas étaient jugés comme graves dans 90% des cas voir très graves (mise en jeu du pronostic vital et décès) dans 10% des cas et notamment en cas d'association d'IEC ou d'ARA-II avec une autre classe médicamenteuse à risque de survenue d'AOB. Selon Beavers et al (10), les AOB sous ARA-II serait moins graves et surviendrait plus tôt. Dans notre étude, les AOB étaient aussi graves sous IEC que sous ARA-II ($p=0,52$) et survenaient plus tardivement (médiane de 14 mois vs 12 pour les IEC).

Le délai de survenue et la durée des épisodes étaient majoritairement renseignés pour les cas d'AOB survenant sous IEC mais était peu renseigné pour les autres classes ou associations thérapeutiques. Le délai médian de survenue après introduction était de 12 mois, ce qui est plus long que le délai habituellement retrouvé dans la littérature de moins de 3 mois (7). La durée médiane des épisodes était de 2 jours comme ce qui est décrit dans la littérature (7), cependant dans 9 cas la durée de l'épisode était < 24 heures or celui-ci ne dure jamais seulement que quelques heures (3).

d. Prise en charge

i. Prise en charge immédiate

En raison du risque d'asphyxie secondaire à un œdème des voies aériennes supérieures pouvant conduire à un risque de décès de 20% en l'absence de traitement spécifique (2), une prise en charge rapide et adaptée à ce type d'AE est primordiale.

L'arrêt du médicament suspecté permet de réduire le risque de récurrence d'au moins 50% (5). Dans notre étude, parmi les 36 cas de récurrences d'AE, 6% d'entre-elles sont survenues lorsque le traitement suspecté n'avait pas été arrêté.

Dans les cas pour lesquels l'évolution était décrite, le traitement suspecté en priorité était arrêté dans 94% des cas. Lorsque le traitement suspecté était associé à d'autres médicaments connus comme étant à risque de survenue d'AOB :

- Les 2 médicaments étaient arrêtés dans 81% des cas dans lesquels un IEC, un ARA-II et/ou une gliptine étaient associés entre eux, 1 des 2 médicaments était arrêté dans 7% des cas et aucune des 2 molécules n'était arrêtée dans 10% des cas
- Les 2 médicaments étaient arrêtés dans 41% des cas dans lesquels un IEC, un ARA-II et/ou une gliptine étaient associés à un autre médicament à risque, 1 des 2 médicaments était arrêté dans 56% des cas et aucune des 2 molécules n'était arrêtée dans 4% des cas

L'administration d'un traitement spécifique aux AOB était réalisée dans 47% des cas. De l'acide tranexamique était utilisé dans 21% des cas et permettait une amélioration dans 81% de ces cas. De l'icatibant et un inhibiteur de C1 estérase, étaient utilisés dans 32% et 10% des cas, respectivement.

Sur cette base et sur les recommandations émises dans la littérature, un arbre décisionnel concernant la prise en charge en urgence des AOB a été développé (figure 10).

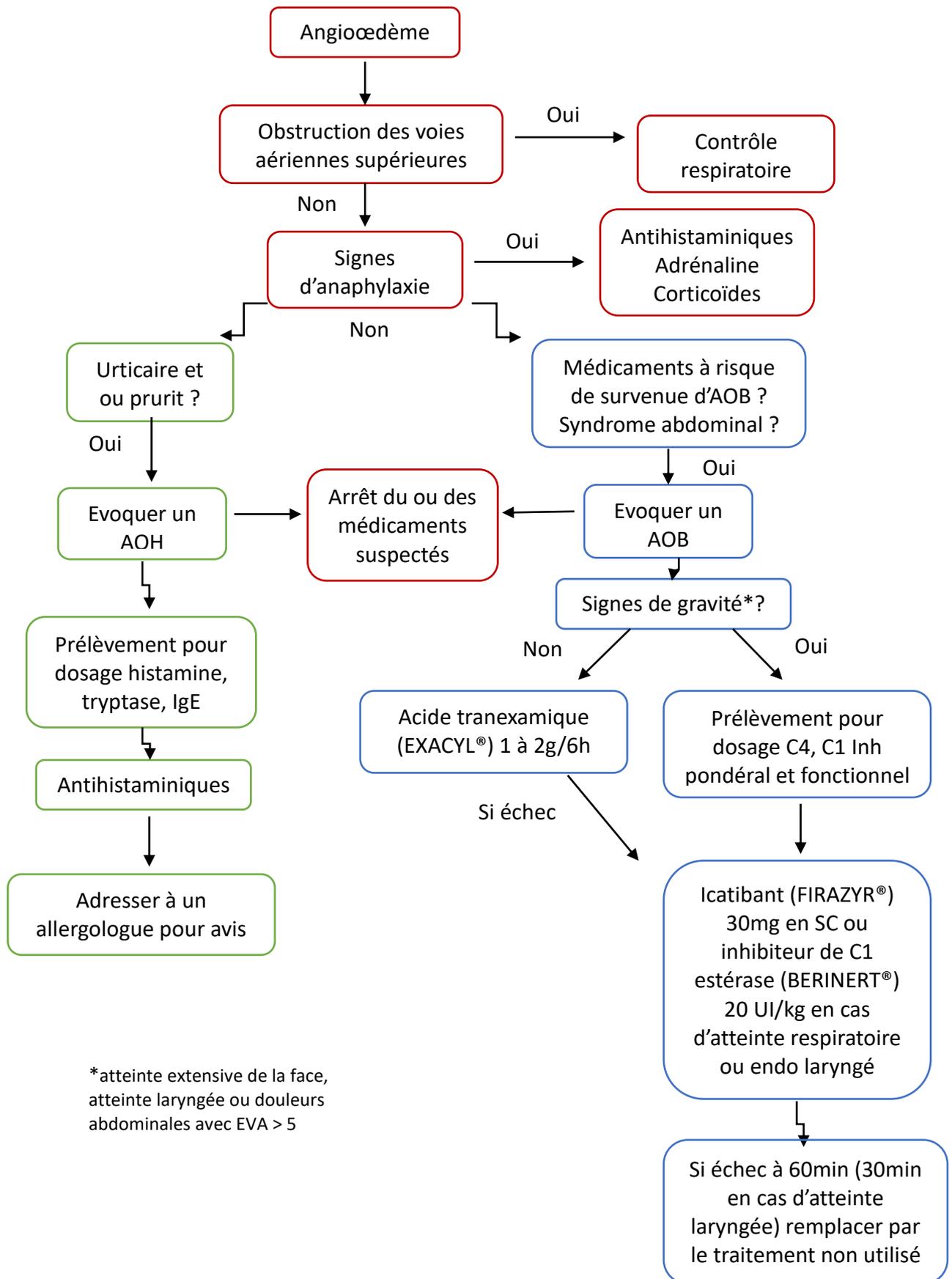


Figure 10 : Arbre décisionnel pour la prise en charge en urgence des AE (19,22,21,23,20,24)

En parallèle, un avis spécialisé auprès du CREAK régional peut être demandé (5) ; celui-ci a été, a priori, peu réalisé dans les cas de notre étude. En effet, l'une des missions des CREAKs est de donner un avis concernant le diagnostic et/ou la prise en charge thérapeutique pour toute apparition d'AE chez un patient, aux praticiens et/ou patients qui en font la demande.

ii. Prise en charge à distance

En cas de survenue d'AOB médicamenteux, la réintroduction du médicament suspecté n'est contre-indiquée que s'il s'agit d'un IEC selon les monographies françaises. Cependant, la note de l'ANSM du 12/11/2019 (15) mentionne qu'en cas de survenue d'AOB sous ARA-II celui-ci doit être arrêté et contre-indiqué à vie. Dans notre étude, le médicament suspect (ou un médicament appartenant à la même classe thérapeutique) a été réintroduit dans 5% des cas (sans raison mentionnée) et une récurrence de l'AOB a été décrite dans 2/3 de ces cas.

Dans 52% des cas pour lesquels l'information était connue, différents relais médicamenteux ont été effectués. Selon les relais effectués dans nos cas et les recommandations de prise en charge des différentes pathologies (45,46,47) pour lesquelles ces médicaments sont indiqués, nous avons développé plusieurs arbres décisionnels (figure 11, 12, 13) :

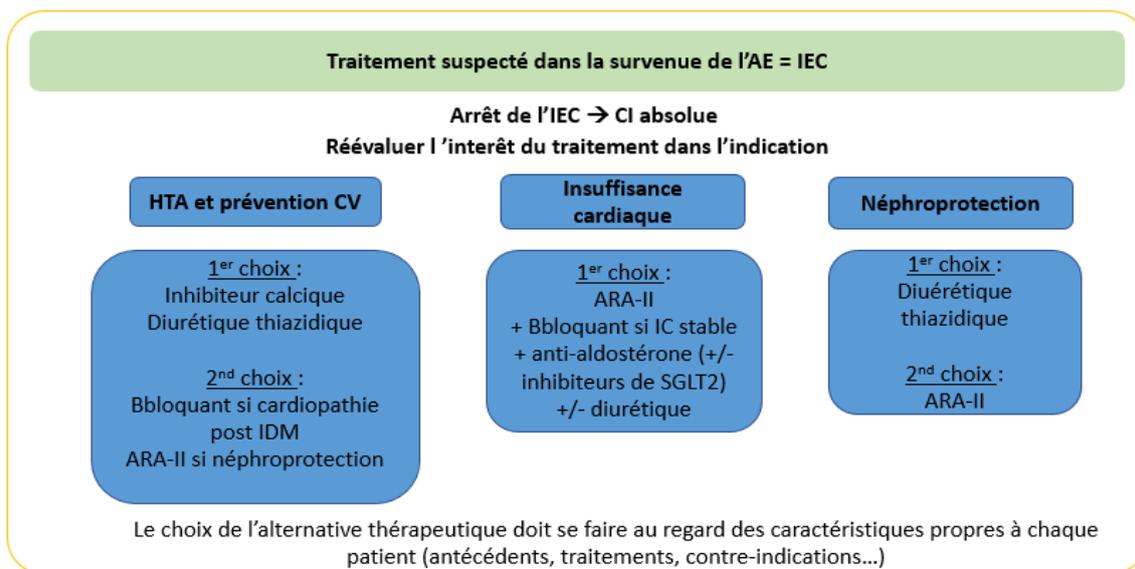


Figure 11 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous IEC en fonction de l'indication

Le relai IEC vers ARA-II en cas de survenue d'AOB sous IEC est sujet à controverse. En effet, comme mentionné précédemment, certaines études ont montré un risque

de récurrence d'AOB de 10% en cas de prescription d'ARA-II après un IEC (9). Toutefois, ce taux peut être biaisé étant donné que des récurrences peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt des IEC (8). De plus, plusieurs études n'ont pas retrouvé de différences significatives de l'incidence de l'AOB avec les ARA-II par rapport aux autres anti-hypertenseurs (hors IEC) ou au placebo (45,46). Malgré ces résultats contradictoires, il n'est pas conseillé d'utiliser un ARA-II comme relai à un IEC en cas de survenue de ce type d'effet indésirable, par mesure de précaution. Cependant, en cas d'indication absolue, notamment en cas d'insuffisance cardiaque, l'introduction d'un ARA-II peut être une alternative thérapeutique envisageable. En effet, dans cette indication, les alternatives thérapeutiques sont complexes, l'ENTRESTO® étant contre-indiqué en cas d'antécédents d'AOB sous IEC.

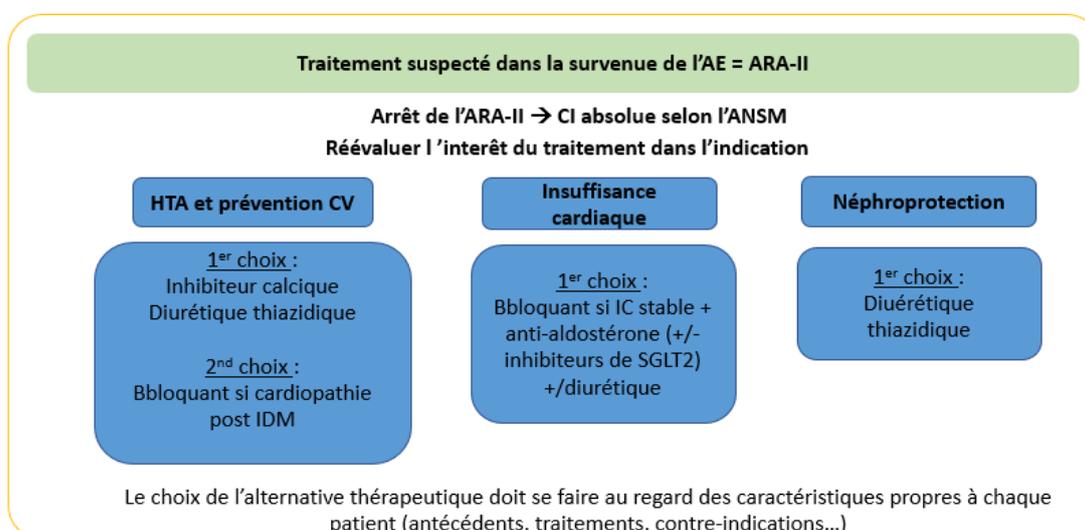


Figure 12 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous ARA-II en fonction de l'indication

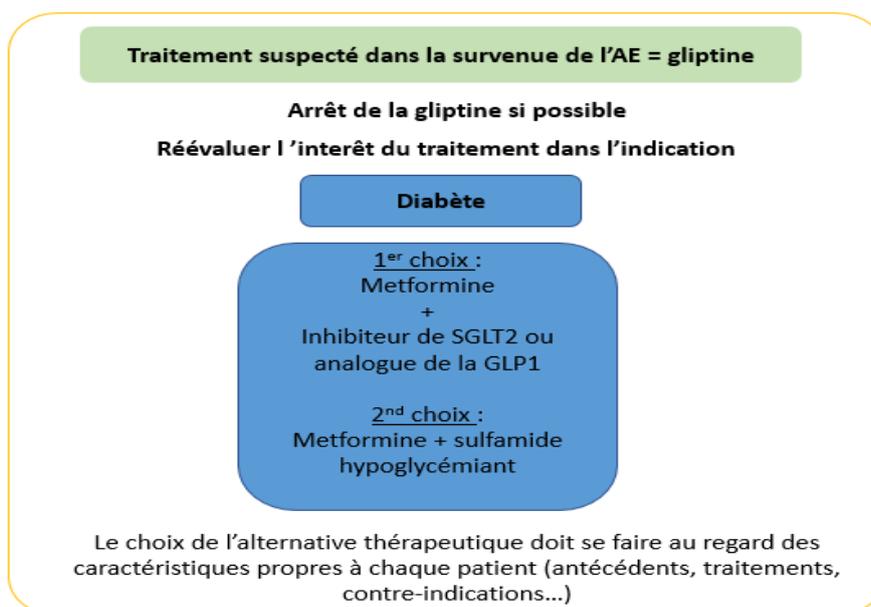


Figure 13 : Relai médicamenteux en cas de survenue d'AOB sous gliptine

En cas d'indication absolue d'un traitement connu comme étant à risque d'AOB, par exemple un ARA-II, le patient doit être éduqué et un traitement d'urgence (icatibant) doit être à disposition à son domicile (5). De plus, les professionnels de santé qui l'entourent doivent être informés du risque de récurrence d'AOB pour augmenter leur vigilance. Si le patient est à haut risque de récurrence un traitement de fond par acide tranexamique à la posologie de 1g 2 à 3/j pourra être instauré (1).

Par la suite, une déclaration de pharmacovigilance devra être réalisée.

d. Classement des cas selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE

La nécessité de classer les cas déclarés selon la probabilité du caractère bradykinique de l'AE confirme la difficulté de les diagnostiquer. En effet, l'absence de prise en charge d'urgence spécifique des AOB, le non-arrêt du médicament suspecté ou la réintroduction de celui-ci peuvent être expliqués par la persistance d'un doute sur le diagnostic d'AOB. Le diagnostic d'AOB était, selon nos critères, peu probable dans 10% des cas et possible dans 15% des cas. Parmi ces cas, le traitement n'était pas adapté à la prise en charge d'un AOB dans 64% de ces cas, et le médicament suspecté n'était pas arrêté ou était réintroduit dans 10% de ces cas.

e. Contexte de survenue et évitabilité

La survenue d'un AOB était jugée comme potentiellement évitable pour presque 1 cas sur 2. Dans la moitié de ces cas, les patients avaient déjà présenté au moins un épisode d'AE et dans plus de 4 cas sur 5 un IEC était prescrit (contre-indication) constituant un facteur de risque de récurrences d'AOB évitable.

Ces pourcentages témoignent d'un possible manque d'information :

- d'une part, des patients, qui ne connaissent pas forcément le risque d'apparition de ce type d'événement, ni la possible sévérité notamment en cas de récurrence et qui ne consultent pas systématiquement après leur survenue (en particulier en l'absence de signe de gravité),
- et d'autre part, des prescripteurs, qui dans certaines situations, réintroduisent un traitement déjà incriminé ou prescrivent plusieurs classes médicamenteuses pourvoyeuses d'AOB (une association déconseillée était présente dans 1/5 des cas de notre étude).

La difficulté à diagnostiquer ces cas, les circonstances de (re/dé)prescription (urgences..), la méconnaissance du patient quant au risque lié à ses traitements, sont autant de facteurs de risque pouvant entraîner des prescriptions inappropriées. Dans aucun des cas, cet effet indésirable n'a été jugé comme évitable. Cela peut être expliqué par le fait que l'association de plusieurs médicaments à risque de survenue d'AOB ne relève que d'une association déconseillée et pas d'une contre-indication absolue (en dehors de l'association IEC + ENTRESTO®).

2. Forces et limites de l'étude

L'utilisation de la BNPV a permis de réaliser une étude de cas au niveau national. Les études utilisant les données de la BNPV sont adaptées à l'analyse de l'usage des médicaments en vie réelle, permettant d'observer les pratiques en France en termes de prise en charge à plus ou moins long terme. Dans la BNPV, les cas peuvent être mis à jour, sous n'importe quel délai, permettant de renseigner une réapparition d'angioœdème plusieurs mois ou années après un premier épisode.

Le terme « angioœdème bradykinique » n'existant pas dans la classification MedDRA, la requête dans le commentaire des cas nous a permis d'être exhaustifs dans notre recherche.

Les limites de cette étude sont inhérentes aux études effectuées sur les bases de données de pharmacovigilance : en effet, seuls les cas ayant fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance ont été inclus dans l'étude, suggérant une sous-notification. En France, il est établi que seulement 5% des effets indésirables médicamenteux sont déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance (51). Cette sous-notification pourrait tout particulièrement concerner les cas non graves ou ceux impliquant par exemple une gliptine, une classe médicamenteuse moins connue comme pourvoyeuse d'AOB. Il est par contre probable que les cas les plus graves aient été déclarés. Cette étude n'avait cependant pas pour objectif de quantifier le risque de survenue d'AOB iatrogène mais plus de décrire la prise en charge de ces cas.

Même si la BNPV française a de bons taux d'informativité dans les cas enregistrés par rapport aux autres pays bénéficiant de base de données nationales de pharmacovigilance (52), plusieurs informations étaient manquantes, notamment concernant le suivi après la survenue de l'effet indésirable.

Enfin, la classification de nos cas selon la probabilité de la nature bradykinique de l'AE s'appuie sur les données présentes dans la littérature mais n'a pas été validée de manière institutionnelle.

3. Perspectives

À la suite de cette étude, les perspectives sont, dans un premier temps, de faire valider les outils développés par les cliniciens spécialistes en la matière afin de pouvoir à terme, les diffuser localement ou plus largement.

Des fiches d'information destinées aux patients traités par médicaments à risque de survenue d'AOB pourront également être créées, en collaboration avec les cliniciens, afin de les sensibiliser, ainsi que leurs proches, à reconnaître les symptômes cliniques de ce type d'évènement, d'en informer le plus rapidement possible un professionnel de santé et d'être attentif en cas de réintroduction d'un médicament à risque par erreur. Pour rappel, le patient représente le dernier rempart à l'erreur lorsqu'il s'administre lui-même le traitement.

Une collaboration avec les URPS pharmaciens et médecins de la région pourrait permettre de diffuser ces documents auprès des patients et des prescripteurs.

VII. Conclusion

L'AOB médicamenteux est un effet indésirable rare mais pouvant, dans certaines situations, être fatal. Cette étude a permis de confirmer que leur prise en charge, à court et à long terme, était dans certains cas encore délicate et que de nombreux cas étaient potentiellement évitables, sur des risques identifiés tels que : les interactions médicamenteuses et/ou les réintroductions de molécule ou de classe pharmacologique déjà suspectée dans un épisode antérieur d'AOB.

La création et la diffusion de documents/outils d'aide à la prise en charge, immédiate et à distance, pourrait être un support supplémentaire pour les cliniciens. Aussi, afin de limiter ces cas d'AOB iatrogène, un travail sur l'éducation et sur l'accessibilité à l'information pourrait être proposé aux patients, derniers remparts aux erreurs médicamenteuses.

Bibliographie

1. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. Les angioédèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *Rev Médecine Interne*. 2011;32(4):225-31.
2. Bouillet L, Defendi F, Hardy G, Cesbron JY, Boccon-Gibod I, Deroux A, et al. Diagnostic biologique des angioedèmes bradykiniques : les recommandations du CREAK. *Presse Médicale*. 2019;48(1, Part 1):55-62.
3. Boccon-gibod I. Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique ? *Rev Fr Allergol*. 2012;52(4):327-32.
4. Petitpierre S. Multiples étiologies de l'angioedème. *Rev Médicale Suisse*. 2008;8.
5. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, Boccon-Gibod I, et al. Prise en charge des angioédèmes induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angioédèmes. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(4):209-13.
6. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Hypertension*. 2008;51(6):1624-30.
7. Fain O, Mekinian A, Gobert D, Khau CA, Javaud N. Angioédèmes bradykiniques médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et autres traitements). *Presse Médicale*. 2015;44(1):43-7.
8. Hudey SN, Westermann-Clark E, Lockey RF. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):610-5.
9. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(5):495-9.
10. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The Role of Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):520-4.
11. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Use Associated With Increased Risk of ACE Inhibitor-Associated Angioedema. *Hypertension*. 2009;54(3):516-23.
12. Lepelley M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2406-2408.e1.
13. Arcani R, Martinez S, Gayet S. Sitagliptin and Angioedema. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):142.
14. Saisho Y, Itoh H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and angioedema: a class effect? *Diabet Med*. 2013;30(4):e149-50.
15. Actualité - 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 - ANSM [Internet]. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/angioedeme-bradykinique-penser-aux-inhibiteurs-de-lenzyme-de-conversion-iec-mais-aussi-aux-antagonistes-des-recepteurs-de-langiotensine-ii-sartans-et-aux-gliptines>

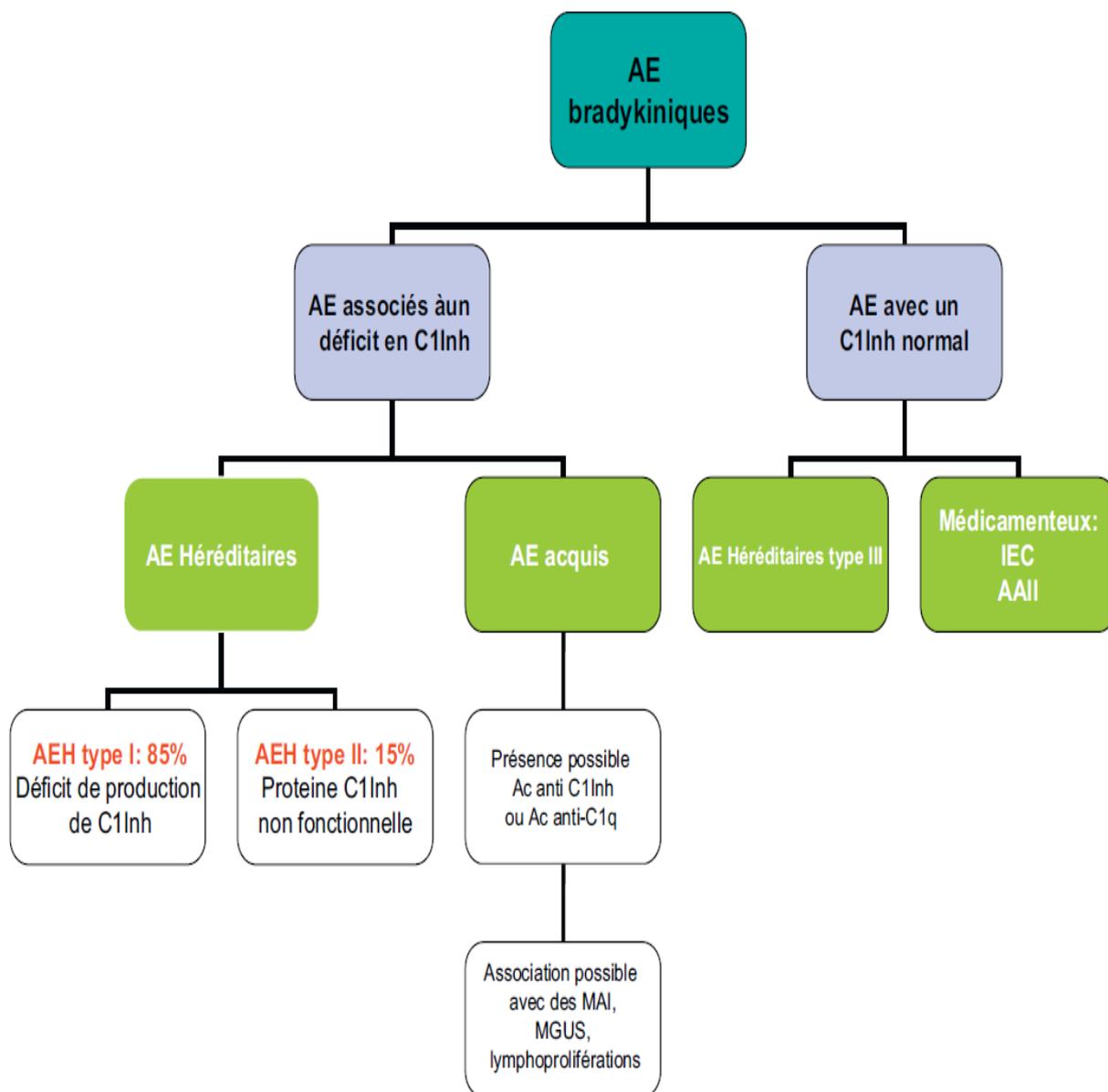
16. Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(1):8-13.
17. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract.* 2004;10(4):499-509.
18. Gelée B, Michel P, Haas R, Boishardy F. Angio-œdème acquis induit par les IEC : traitement aux urgences par concentré de C1 inhibiteur. *Rev Médecine Interne.* 2008;29(6):516-9.
19. 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.* 2004;164(8):910-3.
20. Beauchêne C, Martins-Héricher J, Denis D, Martin L, Maillard H. Intérêt de l'acide tranexamique en traitement d'urgence de première intention des crises d'angioœdème bradykinique sous IEC. *Rev Médecine Interne.* 2018;39(10):772-6.
21. Floccard B, Crozon J, Rimmelé T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, et al. Prise en charge en urgence de l'angioœdème à bradykinine. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011;30(7):578-88.
22. A Randomized Trial of Icatibant in ACE-Inhibitor–Induced Angioedema | NEJM [Internet]. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1312524>
23. 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.* 2010;56(3):278-82.
24. Scalese MJ, Reinaker TS. Pharmacologic management of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(12):873-9.
25. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):774-5.
26. Waeber B, Buclin T, Grouzmann E. Angio-œdème sous inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la dipeptidyl-peptidase-4. *Rev Médicale Suisse.* 2010;4.
27. 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.* 2010;65(11):1381-7.
28. Duerr M, Glander P, Diekmann F, Dragun D, Neumayer HH, Budde K. Increased Incidence of Angioedema with ACE Inhibitors in Combination with mTOR Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):703-8.
29. Grandeau E, Turbelin A, Schmidt J, Gras-Champel V, Chourbagi C. Angio-œdème bradykinique lors de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un traitement immunosuppresseur. *Thérapies.* 2014;69(2):189-92.

30. Rosenberg EI, Mishra G, Abdelmalek MF. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced isolated visceral angioedema in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 2003;75(5):730-2.
31. Zvidi I, Gal E, Rachamimov R, Niv Y. Tacrolimus-Induced Intestinal Angioedema: Diagnosis by Capsule Endoscopy. *Case Rep Gastroenterol*. 2007;1(1):1-6.
32. 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*. 2014;371(11):993-1004.
33. Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Intestine: Case Report, Incidence, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(12):827-32.
34. Drouet C, Ponard D, Bouillet L. Angio-œdèmes iatrogènes par œstrogène : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine, membranes de dialyse. *Rev Médecine Interne*. 2006;27:S76-9.
35. Defendi F, Charignon D, Ghannam A, Ponard D, Drouet C. Exploration biologique des angioœdèmes à kinines. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2015;142(3):163-9.
36. 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 Off Organ Int Assoc Asthmology INTERASMA Soc Latinoam Alerg E Inmunol*. 2006;16:388-90.
37. Malbos D, Géniaux H. Angioœdèmes bradykiniques d'origine médicamenteuse. *Actual Pharm*. 2021;60(604):51-4.
38. Kampitak T, Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(4):376-7.
39. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical Basis of Angioedema Associated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment. *Stroke*. 2002;33(6):1712-6.
40. Tan CH, Tang SC, Lin RJ, Jeng JS. Orolingual angio-oedema after alteplase therapy in a stroke patient concurrently using angiotensin II receptor blocker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1079-1079.
41. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 16 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
42. Moore N, Berdaï D, Blin P, Droz C. Pharmacovigilance – The next chapter. *Therapies*. 2019;74(6):557-67.
43. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*. 2016;71(2):171-8.
44. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109-17.
45. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, Lagier G, et al. Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Therapies*. 2005;60(1):39-45.

46. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
47. E-cordiam [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/archives/19144>
48. Guide parcours de soins insuffisance cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque
49. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease [Internet]. American College of Cardiology. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/24/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2010%2f02%2f23%2f19%2f24%2ftranscend>
50. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):383-91.
51. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2002;288(13):1588.
52. Atzenhoffer M, Auffret M, Pegat A, Masmoudi K, Khouri C, Bertin B, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccines: A Perspective From Spontaneous Report Data. *Clin Drug Investig.* 2022;42(7):581-92.

Annexe 1 : Classification des différents types d'angioœdèmes bradykiniques (3)

AE : angioœdème ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; MAI : maladie auto-immune ; AEH : angioœdème héréditaire ; C1Inh : C1 inhibiteur



Annexe 2 :

PHARMACOVIGILANCE ET SCORE DE PREVENTION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX				
Effet indésirable :	Médicament(s) :	C :	S :	B :
EFFET INDESIRABLE CONNU*				→ Non : score inévaluable
↓ Oui				
ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDESIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items)				→ Oui : effet évitable
<input type="checkbox"/> fabrication <input type="checkbox"/> dispensation <input type="checkbox"/> prescription <input type="checkbox"/> administration <input type="checkbox"/> transcription <input type="checkbox"/> auto-prescription d'un médicament listé <input type="checkbox"/> problème d'observance				
↓ Non				
RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIERE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIERE PRISE				→ Non : score non applicable
↓ Oui				
LE MEDICAMENT	SCORE			
A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)				
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3			
b- Item inévaluable	0			
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5			
LE MALADE				
B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade (remplir a, b, c ou d)				
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3			
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1			
c- Absent(s)	+2			
d- Item inévaluable	0			
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)				
a- Correcte	+1			
b- Item inévaluable	0			
c- Inadaptée	-1			
LA PRESCRIPTION				
D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)				
a- Oui	+2			
b- Item inévaluable	0			
c- Non	-4			
Commentaires :				
TOTAL				

*Référentiels :
 - Informations contenues soit dans le Vidal® de l'année de la dernière prescription, soit dans les lettres aux prescripteurs et/ou informations diffusées par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).
 - Notice-patient en cas d'automédication
 - Suite de la légende : C ; S ; B représentent les scores d'imputabilité chronologique, sémiologique et bibliographique.

Fig. 1. Version de travail de l'échelle française d'évitabilité, utilisée après l'étape de validation de contenu.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : LEFEBVRE

Prénom : Anne-Laure

Titre de la thèse : Angioœdème bradykinique sous IEC, ARA-II et gliptine : prise en charge et alternatives thérapeutiques aux médicaments mis en cause

Mots-clés : angioedème bradykinique, IEC, ARA-II, gliptine, pharmacovigilance

Résumé :

Les angioœdèmes bradykiniques (AOB) iatrogènes sont rares mais peuvent mettre en danger la vie des patients. Les IEC, les ARA-II et les inhibiteurs de la DPP-IV (gliptines) sont les médicaments les plus connus pour en être la cause. Même s'ils sont bien décrits dans la littérature, leur prise en charge pose encore question aux cliniciens, tant sur la gestion immédiate que sur les alternatives thérapeutiques possibles vis-à-vis de la molécule mise en cause. L'objectif de cette étude est de décrire la prise en charge immédiate et à distance des cas d'AOB enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et de proposer des recommandations.

Cette étude est une analyse rétrospective et descriptive des cas d'AOB enregistrés dans la BNPV de 1985 à septembre 2020. Les patients traités par IEC, ARA-II et/ou gliptine et ayant présenté un événement indésirable de type AOB pour lequel l'une de ces classes médicamenteuses est suspectée ont été sélectionnés et les données recueillies.

Sur une période 35 ans, 275 cas d'AOB survenus sous IEC, ARA-II et/ou gliptine ont été déclarés en France. Dans ces cas une errance diagnostique était souvent retrouvée conduisant à des retards de prise en charge. La survenue de l'AOB était jugée comme potentiellement évitable dans 46% des cas. Dans 94% des cas le traitement suspecté était arrêté et un traitement spécifique des AOB était réalisé dans 47% des cas. Une réintroduction de la molécule suspectée ou de la même classe thérapeutique était retrouvée dans 5% des cas. Dans 52% des cas l'information d'un relai médicamenteux était connue. Grâce à ces résultats, différents outils d'aide à la prise en charge, immédiate et à distance, des AOB ont été créés en se basant sur les recommandations de la littérature.

La bonne connaissance du risque d'AOB par les patients et une prise en charge optimale de ceux-ci par les professionnels de santé permettrait de limiter l'errance diagnostique de ces effets et d'optimiser leur prise en charge en urgence et à plus long terme.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN. Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Lille, Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Johana BENE. Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur David LAUNAY. Professeur des Universités – Faculté de médecine à Lille, Médecin, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille et **Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON.** Professeur des Universités – Faculté de pharmacie à Amiens, Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens