



LETTRE D'INFORMATION

PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S B R E S T

PHARMACOVIGILANCE – PHARMACOEPIDEMIOLOGIE – INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER – FEVRIER - MARS 2018

- NUMERO SPECIAL INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES -

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

Angioedèmes bradykiniques médicamenteux, à propos de 2 cas.

Attention aux IEC et aussi aux médicaments associés !

Le CRPV de Rennes a récemment reçu 2 cas d'angioedèmes (AE) médicamenteux survenus chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), en l'occurrence le ramipril, instauré respectivement depuis plusieurs années et depuis 2 mois. Les 2 patients ont présenté un AE ayant requis leur hospitalisation : moins de 10 jours après introduction d'un traitement par racécadotril pour le 1^{er} patient ; le jour où lui a été administré de l'Actilyse[®] (altéplase) pour une thrombolyse pour le 2^{ème} patient.

Le premier cas concerne un homme de 70 ans ayant comme principaux antécédents une HTA et un carcinome urothélial. Au décours d'une cure de chimiothérapie, il est hospitalisé pour asthénie, diarrhée et vomissements et un traitement comportant notamment du racécadotril est introduit. Le jour du retour à domicile un œdème de la langue apparaît. Il consulte alors 2 fois aux Urgences avant d'être hospitalisé en réanimation devant une relative inefficacité des corticoïdes, antihistaminiques et adrénaline. Il présente alors un œdème majeur des lèvres avec une macroglossie, la luette n'est pas visualisable. Le patient présente brutalement une détresse respiratoire aiguë avec cyanose, sensation majeure d'asphyxie et agitation. Il bénéficie alors d'adrénaline IV. Il est intubé, sédaté et curarisé. Du fait des doses de sédation utilisées, il présente une hypotension nécessitant une expansion volémique et l'introduction de noradrénaline à 0,5 mg/h. L'évolution est favorable en 72h sans autre traitement que des corticoïdes. Un avis est pris auprès du CREAK (Centre national de référence des angioedèmes) qui contre-indique les IEC et déconseille l'utilisation d'un antagoniste du récepteur à l'angiotensine (ARA II) pendant les 6 mois à suivre.

Le second patient âgé de 89 ans, obèse, atteint d'un syndrome d'apnée du sommeil, porteur d'une valve aortique et d'un pacemaker, et ayant présenté une décompensation cardiaque 2 mois auparavant, est hospitalisé pour hémiparésie gauche brutale. Le Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) est à 8, signant un accident vasculaire cérébral (AVC) modéré. Le diagnostic d'AVC ischémique de l'artère cérébrale antérieure droite et possiblement cérébral postérieur droit est posé. Une thrombolyse par altéplase est réalisée. Dans l'heure suivante, le patient présente une réaction avec toux, difficulté à respirer, œdèmes du visage et de la luette. Les symptômes régressent après Atarax[®] et Solumedrol[®]. Le CREAK, contacté sur ce cas, déconseille de principe la reprise d'un IEC et ne contre-indique pas l'altéplase. Le patient sera finalement mis sous bisoprolol.

Ces 2 observations nous donnent l'occasion de compléter le point réalisé par le CRPV de Rennes en 2013 sur les angioedèmes bradykiniques aux IEC (Cf. lettre n°3 -2013) en **présentant les médicaments favorisant les AE aux IEC.**

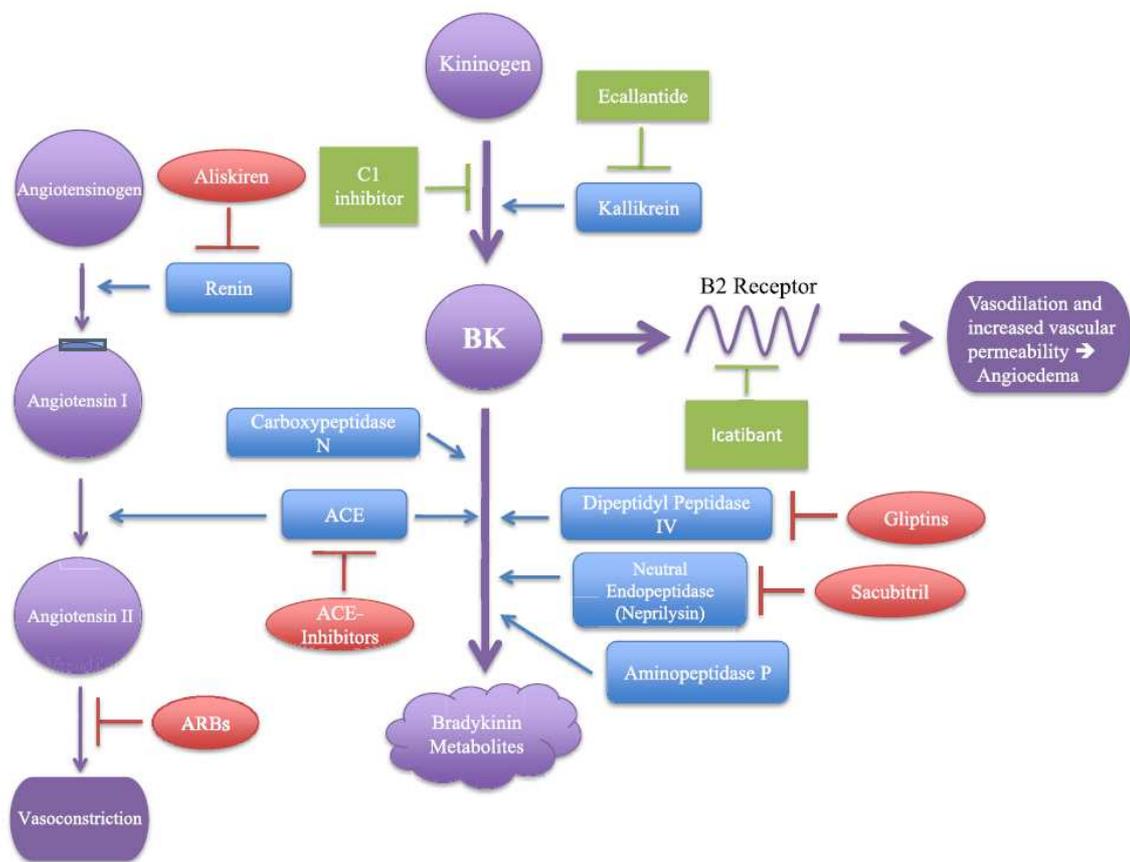


FIGURE 1. Demonstration of the pathways involved in bradykinin (BK)-mediated angioedema and the medications that target their peptidases. When the drugs in red inhibit these peptidases, they prevent the breakdown of bradykinin, allowing bradykinin to accumulate and stimulate its receptor B2, leading to vasodilation, increased vascular permeability, and angioedema. The drugs in green are inhibitors of bradykinin accumulation and can be used for the treatment of bradykinin-mediated angioedema. *ACE*, Angiotensin-converting enzyme; *ARB*, angiotensin receptor blocker; *B2*, bradykinin type 2 receptor.

D'après [1]

QUELQUES RAPPELS SUR LA BRADYKININE

La bradykinine est un peptide vasodilatateur puissant, provoquant une augmentation de la perméabilité capillaire. Elle se lie à 2 récepteurs, le récepteur de la bradykinine de type 1 (B1) et le récepteur à la bradykinine de type 2 (B2) ; ce dernier est constitutivement exprimé et participe au rôle vasodilatateur de la bradykinine. Lorsque la bradykinine se lie à son récepteur B2, 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'extrasvasation plasmatique dans les tissus sous-muqueux, entraînant un AE. **La dégradation de la bradykinine fait intervenir plusieurs peptidases** que sont l'enzyme de conversion (**EC**), la dipeptidyl peptidase IV (**DPP-IV**), la **néprilysine** (ou endopeptidase neutre-NEP), l'aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), et la kininase I (Cf. figure 1).

A noter que la **substance P, autre peptide pro-inflammatoire** probablement **impliqué dans la pathogenèse de l'AE** via son action sur la perméabilité vasculaire, est aussi **inactivée par les mêmes peptidases** [1].

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

GLIPTINES

Les gliptines (sitagliptine, saxagliptine et vildagliptine) sont des antidiabétiques oraux qui appartiennent à la classe des **inhibiteurs de l'enzyme DPP-IV**. Elles sont commercialisées en France depuis une dizaine d'années seules ou en association avec la metformine.

Plusieurs études mettent en évidence une augmentation de l'incidence de survenue d'AE chez les patients traités à la fois par IEC et par inhibiteurs de la DPP-IV [2, 3]. **L'association d'une gliptine à un IEC augmente de 4 à 9 fois le risque d'AE** selon les études [2, 4]. Il n'a **pas** été **décri**t à ce jour **d'AE sous gliptine seule**.

L'AE causé par l'inhibition simultanée de la DPP-IV et de l'EC semble avoir la **même présentation clinique que l'AE aux IEC** : il affecte volontiers la région cervico-faciale, en particulier le visage et les voies respiratoires supérieures [5]. **Il survient généralement dans les 3 premiers mois suivant l'introduction de la gliptine**, parfois même après la 1^{ère} dose [6].

Tout comme il n'existe pas encore de **traitement** officiellement recommandé pour l'AE aux IEC, il n'existe pas non plus de traitement autorisé pour les AE déclenchés par d'autres antagonistes ou inhibiteurs des enzymes dégradant la bradykinine, seuls ou en association (inhibiteurs de la DPP-IV et IEC dans ce cas). Cependant, en considérant que le mécanisme pathologique sous-jacent est similaire, l'utilisation d'un **antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2** comme l'**icatibant (Firazyr®)** ou un **traitement**

substitutif par concentré de C1 inhibiteur (Berinert®) semblent efficaces [5].

L'**association IEC-gliptines** est référencée comme une interaction médicamenteuse **à prendre en compte** d'après le **Thésaurus des Interactions Médicamenteuses –IAM** - de l'ANSM (dernière version disponible septembre 2016). Les risques d'AE et d'IAM avec les IEC sont inégalement mentionnés dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des gliptines (par exemple aucune mention dans le RCP du Januvia® - sitagliptine).

IMMUNOSUPPRESSEURS ET MEDICAMENTS ANTIREJET

Inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin) : évérolimus, sirolimus, temsirolimus

Les **RCP des spécialités d'évérolimus** mentionnent un **risque d'AE**, observé lors des études cliniques (**incidence jusqu'à 6,8%**) et en post-marketing, chez les patients transplantés et traités par cet inhibiteur de mTOR. Deux cas sont ainsi décrits dans la littérature [7-8] avec un délai de survenue respectivement de 60 à 95 jours après introduction de l'évérolimus ; dans le 1^{er} cas l'évérolimus était arrêté au profit de la ciclosporine, sans nouvel épisode d'AE par la suite [8] et dans le 2nd cas il était indiqué l'absence de récurrence malgré la poursuite de l'évérolimus (recul de 11 mois) [7].

La **DPP-IV est indissociable du cluster of différenciation (CD) 26** qui est un **marqueur cellulaire présent à la surface des lymphocytes T** et qui joue un rôle dans l'activation et la prolifération des lymphocytes. Les agents **immunosuppresseurs diminuent l'expression des lymphocytes CD26+ et par conséquent l'activité de la DPP-IV** [9]. Cette hypothèse a pu être **vérifiée in vitro** sur des cultures de cellules endothéliales avec une diminution de 60 % de l'activité de la DPP IV en présence d'un inhibiteur de mTOR (**sirolimus**).

Le **risque d'AE sous inhibiteur de mTOR est augmenté en cas d'association aux IEC** ; ainsi Duerr et al. ont mis en évidence une incidence d'AE de 6,6% chez les transplantés traités par inhibiteur de mTOR + IEC, contre 2,2% chez les patients sous IEC seul et 1,2% sous inhibiteur de mTOR seul [7]. Dans cette étude, les cas d'AE impliquaient l'évérolimus mais aussi le sirolimus. L'inhibition médicamenteuse simultanée de l'EC et de la DPP-IV, par l'IEC d'une part et par le traitement immunosuppresseur d'autre part, conduit à l'accumulation de bradykinine et de substance P dans l'organisme, majorant ainsi le risque de survenue d'AE.

Dans les cas d'**AE sous IEC et inhibiteur de mTOR**, l'**AE survient le plus souvent alors que le patient est sous IEC depuis plusieurs années** (dans l'étude de Duerr et al. depuis en moyenne 3,17 ans ; fourchette de 1,3 à 8 ans) **et suite à l'introduction de l'inhibiteur de mTOR** (traitement introduit en moyenne 5,8 mois auparavant ; fourchette de 17j à 2 ans) ; la configuration inverse est également possible mais plus rare.

Dans la littérature, chez les **patients ayant présenté un AE sous IEC associé à un inhibiteur de mTOR**, l'**IEC est définitivement arrêté**. Ainsi dans l'étude de Duerr et al.

l'IEC était arrêté après l'épisode d'AE au profit d'un ARAII sans récurrence de l'AE (avec un recul de 3,5 ans ; fourchette de 1 an et 4 mois à 8 ans) ; dans la moitié de ces cas, la posologie de l'inhibiteur de mTOR était réduite devant des taux sanguins élevés (sans explication trouvée par les auteurs).

Dans l'étude de Duerr et al., l'incidence des AE sous ARAII (pour lesquels sont également rapportés des AE en monothérapie) et inhibiteur de mTOR était de 0,8%.

L'**association évérolimus – IEC** est référencée comme une interaction médicamenteuse **à prendre en compte d'après le Thésaurus des IAM** et le risque d'AE ainsi que l'interaction sont mentionnés dans le RCP des spécialités d'évérolimus. En revanche, les RCP du sirolimus et du temsirolimus sont très peu informatifs à ce sujet alors que les **RCP de certains IEC font état d'un risque d'AE accru lors d'une association à tout inhibiteur de mTOR**.

Autres immunosuppresseurs

D'après quelques publications, **d'autres immunosuppresseurs que les inhibiteurs de mTOR pourraient augmenter le risque d'AE sous IEC** [1, 7, 9].

Le **MMF** est ainsi évoqué par Duerr et al. mais son rôle n'est pas retenu car les **incidences des AE sous IEC seul ou sous IEC + MMF sont identiques**, aux alentours de 2% [7].

Nous ne retrouvons pas dans la littérature d'autres cas que ceux évoqués (mais sans description) par Duerr et al. [7].

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), de très exceptionnels cas d'AE chez des patients sous MMF sont enregistrés. Le MMF était présent au long cours (un peu plus de 2 ans dans un cas, pas de délai précis mentionné dans l'autre) et l'AE est survenu après introduction de l'IEC (39 j auparavant dans un cas, environ 9 mois dans l'autre). Le MMF était retenu suspect, mais avec une imputabilité plus faible que l'IEC, du fait qu'il puisse diminuer l'activité de la DPP-IV par son action immunosuppressive, comme les inhibiteurs de mTOR.

Les données sur les **inhibiteurs de la calcineurine** (ciclosporine, tacrolimus) ou sur l'**azathioprine** sont assez succinctes et consistent en **quelques cas rapportés évoquant la présence d'un de ces immunosuppresseurs chez des patients développant un AE sous IEC** [10-11].

Pour Byrd et al., la **capacité à augmenter le risque d'AE sous IEC serait commune à l'ensemble des immunosuppresseurs** car ils **diminuent** l'expression des lymphocytes CD26+ et par conséquent **l'activité de la DPP-IV**. Cependant leurs **données in vitro** suggèrent que cette **capacité** à diminuer l'activité de la DPP-IV n'est **pas identique pour tous les immunosuppresseurs et que le sirolimus est plus puissant** que les inhibiteurs de calcineurine (diminution de l'activité de la DPP-IV respectivement de 60 et 10-15%) et que la prednisone n'a aucune action sur la DPP-IV [12].

Ni le Thésaurus des IAM, ni les RCP des IEC ou des spécialités de MMF, d'inhibiteurs de calcineurine ou de l'azathioprine ne font état d'un risque d'AE bradykinique en lien avec ces immunosuppresseurs ou d'une IAM pour ce motif avec les IEC.

RACECADOTRIL

Le racécadotril (Tiorfan[®], Diarfix[®], Tiorfanor[®], Tiorfast[®] et génériques) est indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës, en complément des mesures diététiques. Le racécadotril est la prodrogue du tiorphan, qui agit comme un **inhibiteur de NEP**. La NEP est responsable de la dégradation des peptides natriurétiques (et de nombreux peptides vasoactifs), du glucagon mais aussi des enképhalines. En inhibant la dégradation des enképhalines dans la muqueuse intestinale, l'hypersécrétion hydro-électrolytique diminue : le racécadotril possède une action antisécrétoire pure sans effet sur la motricité intestinale. Comme indiqué dans la figure 1, la NEP **intervient également dans la dégradation de la bradykinine et de la substance P** tout comme l'EC ; l'association de racécadotril et d'un IEC est donc susceptible de favoriser la survenue d'AE bradykinique.

A titre d'exemple, on peut citer l'omapatrilat (inhibant à la fois la NEP et l'EC, développé dans le traitement de l'HTA) ; il n'a jamais été commercialisé car les études cliniques avaient montré un risque d'AE multiplié par trois par rapport au ramipril ; les AE sous omapatrilat étaient également plus sévères que sous ramipril [13].

Une **étude** (non publiée mais présentée et **discutée au sein du groupe de travail IAM de l'ANSM le 13.04.2015**) [13] a été menée par le **centre de pharmacovigilance de Lyon sur les signalements de la BNPV**. Parmi les 385 cas d'AE sous IEC enregistrés dans la BNPV, 11 cas mentionnaient une administration concomitante de racécadotril, avec une chronologie d'apparition de l'AE très suggestive dans 9 cas. En comparaison, seuls 3 cas étaient rapportés chez des patients traités de façon concomitante par l'opéramide ; le **reporting odd-ratio était en faveur d'une augmentation du risque d'AE sous IEC en cas de co-prescription de racécadotril** (ROR: 9,17 IC 95% [2,26- 37,25] par rapport au l'opéramide).

Ces données, ainsi que l'existence d'une plausibilité pharmacologique, ont conduit **à l'ajout en 2015 d'une interaction dans les RCP des spécialités de racécadotril, et dans le thésaurus des IAM** : l'association IEC-racécadotril est désormais **déconseillée**, en raison du risque accru d'AE. Par ailleurs, l'association racécadotril-IEC est contre-indiquée en cas d'antécédent d'AE sous IEC. Cette IAM semble cependant inégalement implémentée dans les RCP des IEC.

Dans la **BNPV**, on retrouve effectivement **plusieurs cas d'AE chez des patients traités par IEC, peu de temps après l'introduction du racécadotril** ; certains cas décrivent une apparition de l'AE après une seule prise de racécadotril. On peut citer par exemple le cas d'une patiente de 81 ans qui a développé un premier épisode d'AE dans le mois suivant l'introduction du ramipril. Le médicament est contre-indiqué, mais malgré tout repris quelques mois plus tard. Trois mois après la réintroduction, la patiente prend 4 comprimés de racécadotril ; le lendemain, elle est hospitalisée pour un nouvel épisode d'AE. Plus de 5 mois plus tard, la patiente est toujours sous IEC ; elle reprend du racécadotril et présente le lendemain un nouvel épisode de macroglOSSIE avec détresse respiratoire.

SACUBITRIL

Le sacubitril est un autre **inhibiteur de la NEP**. L'inhibition de la dégradation des peptides natriurétiques est à l'origine d'une vasodilatation, d'une diurèse avec natriurèse, d'une augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, d'une inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone ainsi que d'une diminution de l'activité sympathique.

Suite à l'essai conduit avec l'omapatrilat (voir paragraphe « racécadotril »), l'étude PARADIGM-HF a comparé l'association valsartan/sacubitril à l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque. L'essai a été arrêté prématurément devant un effet bénéfique de l'association et **Entresto[®] (valsartan/sacubitril)** a obtenu en 2015 une AMM en France chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Si les cas d'AE apparaissent moins nombreux qu'avec l'omapatrilat, ces derniers restent néanmoins bien décrits avec l'association sacubitril/valsartan [2]. Dans PARADIGM-HF, **des AE ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par l'association valsartan/sacubitril vs 0,2 % des patients traités par énalapril**.

L'**association de sacubitril à un IEC est contre-indiquée** et une fenêtre de 36h est recommandée en cas de relais Entresto[®] vers IEC ou IEC vers Entresto[®]. Si le RCP de l'Entresto[®] mentionne cette IAM, il n'en est pas de même dans l'ensemble des monographies des IEC.

Dans la **BNPV**, d'**exceptionnels cas** d'AE imputés à l'Entresto[®] sont enregistrés, **sans qu'une IAM avec un IEC ne soit relevée**. Le délai de survenue de l'AE après introduction du sacubitril est de 13 j en moyenne (min-max : 2h-52 j). L'arrêt de l'Entresto[®] permet une guérison, et seuls 22 % des cas mentionnent le recours à un traitement correcteur, en l'occurrence le Berinert[®]. Le relais, quand il est précisé, est effectué vers un IEC ou un ARA II.

ALTEPLASE

L'altéplase (Actilyse[®]) est utilisée dans le traitement thrombolytique (à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, après embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique ou occlusion de cathéters veineux centraux, y compris ceux utilisés en hémodialyse) ou comme traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë.

Le RCP de l'Actilyse[®] mentionne la possibilité de rares réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes (par exemple œdème de Quincke) et il indique qu'un traitement concomitant par des IEC pourrait augmenter le risque de survenue d'une telle réaction.

D'après les données de la littérature, la survenue d'**AE sous altéplase** (à prédominance orolinguale mais pouvant atteindre la face) est estimée **entre 1,7 et 5,1% des patients traités par cette molécule lors du traitement des AVC ischémiques** [14, 15].

La survenue d'une **anaphylaxie est extrêmement rare**, l'altéplase étant une protéine **endogène** [3]. Le **mécanisme exact conduisant aux AE sous altéplase** n'est

pas complètement élucidé mais ferait intervenir la voie des kinines et celle de la cascade du complément [14, 16-17]. En effet, l'action thrombolytique de l'altéplase (ou activateur du tissu plasminogène) passe par l'hydrolyse du plasminogène en plasmine ; cette dernière activerait le complément (C) entraînant une dégranulation mastocytaire et aboutirait également au clivage du kininogène de haut poids moléculaire en bradykinine, le tout aboutissant à l'apparition d'un AE.

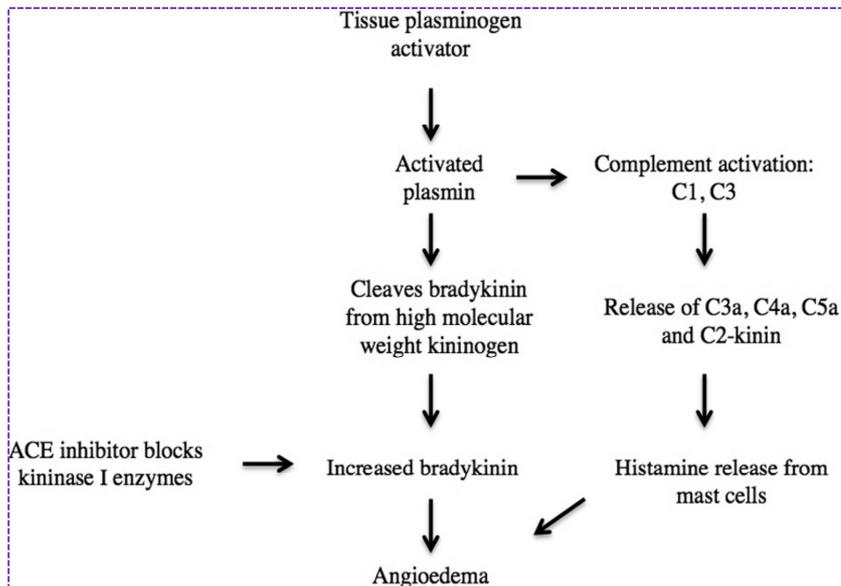


Figure 2 : voie simplifiée expliquant l'AE après activation du plasminogène tissulaire et contribution de l'IEC, d'après [17]

Cet AE se présente habituellement comme un gonflement transitoire et spontanément résolutif de la langue et des lèvres mais peut potentiellement causer une obstruction des voies aériennes et des difficultés respiratoires nécessitant une intubation [14].

Dans certaines études, le délai de survenue de l'AE a été observé entre 5 minutes (donc en cours de traitement) et jusqu'à plus de 180 minutes après le début d'administration de l'altéplase et possiblement après la perfusion [15] (pour les experts du CREAK le risque persisterait pendant 4 h). Certains auteurs évoquent le fait que les réactions les plus sévères seraient celles survenant après la perfusion [16].

L'association d'un IEC, diminuant la dégradation de la bradykinine, augmente ce risque [4 14, 16-17]. Une étude a montré que la présence d'un traitement par IEC augmente significativement le risque d'AE sous altéplase (risque relatif-RR à 13,6 ; IC 95% : 3-62,7), de même que la localisation de l'AVC aux zones du cortex frontal et insulaire (RR 9,1 ; IC 95% : 1,4-30) [18]. Dans cette étude, l'utilisation d'un ARAII n'était pas associée à un sur-risque, mais des cas cliniques de ce type ont été rapportés [19]. L'incidence des AE sous altéplase semble plus élevée dans la population caucasienne que dans la population asiatique. L'AE sous altéplase peut être bi- ou uni-latéral et dans ce dernier cas, il est souvent controlatéral à l'hémisphère siège de l'AVC [1]. Une méta-analyse récente a conclu que ce type de réaction survient à tout âge quel que soit le sexe [1].

Le traitement de l'AE sous altéplase est empirique et consiste le plus souvent en l'utilisation d'anti-H1 et de corticoïdes, et nécessitant parfois une intubation [3]. Si

besoin, comme pour les molécules intervenant sur les peptidases dégradant la kinine, le traitement substitutif par concentré de C1 inhibiteur semble également efficace (Berinert®) [20] de même que l'icatibant (Firazyr®) (antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2) (d'après le CREAK).

Plusieurs cas d'AE sous altéplase sont enregistrés dans la BNPV. Dans 54% d'entre eux, il est mentionné la présence d'un IEC dans le traitement de fond des patients. Seuls 8% des patients étaient sous ARAII.

Il n'est pas fait état dans ces observations, pas plus que dans les cas identifiés dans la littérature, d'un arrêt éventuel de l'IEC après la survenue d'un AE sous altéplase. Pour le CREAK il paraît opportun de déconseiller d'emblée l'IEC et de lui préférer par exemple un ARA II.

En ce qui concerne la prise en charge d'un AVC chez un patient ayant un antécédent d'AE sous altéplase, le CREAK indique qu'il semble compliqué de contre-indiquer cette molécule au vu du bénéfice attendu. Pour le CREAK, il est surtout très important que l'équipe de neurologie soit informée du risque d'AE sous altéplase, de son possible délai de survenue, des traitements possibles (anti-H1 et corticoïdes, voire Berinert® et Firazyr®) et des facteurs de risque (traitement par IEC, localisation de l'AVC aux zones du cortex frontal et insulaire).

L'association de l'altéplase à un IEC ne fait pas l'objet de recommandations particulières en termes d'IAM.

ESTRAMUSTINE

Un des facteurs de risque d'AE sous IEC est le sexe féminin [21], laissant évoquer selon certains auteurs une possible interaction de l'œstrogène avec la voie physiopathologique conduisant aux AE sous IEC [22]. Il a été ainsi mis en évidence que les femmes sous traitement hormonal substitutif présentent une réduction de l'activité enzymatique de l'EC ; l'addition d'un IEC augmente encore le taux de bradykinine et ainsi le risque d'AE. De plus, les femmes sous œstrogènes ont un taux abaissé de C1 inhibiteur, or une déficience en C1 inhibiteur est également un facteur de risque d'AE sous IEC.

Concernant les AE chez l'homme, dans un contexte de prise en charge de cancer de la prostate par thérapie hormonale à base de dérivés d'œstrogène, un seul cas d'AE dû à l'association estramustine-IEC est identifié dans la littérature [23]. L'estrामustine (Estracyt®), association d'œstrogène et de moutarde azotée, est indiquée dans le traitement des cancers prostatiques hormonorésistants. Il s'agit du cas d'un homme de 70 ans sous IEC depuis 20 ans pour une HTA ; alors qu'il est depuis 2 mois sous estramustine pour un cancer de la prostate, il présente, en l'espace de 40 jours, 4 épisodes d'AE de la langue et de l'épiglotte (dont le 1^{er} a requis une trachéotomie), tous résolutifs en 24-48h alors que le patient est sous corticoïdes. L'estrामustine est arrêtée et l'IEC poursuivi, sans récurrence d'AE par la suite [23].

D'exceptionnels cas d'AE chez des patients traités par estramustine sont enregistrés dans la BNPV. Un tiers des

dossiers ne mentionne pas clairement la présence d'un traitement par IEC. Dans le reste des cas, l'AE, se présentant sous une forme récidivante dans la moitié des cas, survient suite à l'introduction de l'**estramustine** (de quelques jours à 6 mois, délai moyen de 37 jours) et **disparait suite à son arrêt définitif** (plus rarement, cet arrêt est accompagné de l'arrêt concomitant de l'IEC sans info sur son éventuelle réintroduction). A noter un cas où l'IEC seul est arrêté suite à l'AE et l'estramustine poursuivie ; le patient présente alors 2 jours plus tard un nouvel AE conduisant à l'arrêt de l'estramustine sans notion de récurrence par la suite.

L'**association estramustine-IEC est déconseillée** dans le Thésaurus des IAM et cette interaction figure dans le RCP de l'Estracyt®, mais pas dans les monographies de tous les IEC.

A noter que certains auteurs indiquent qu'au-delà de l'estradiol, les œstrogènes au sens large (endogènes et exogènes) et les phyto-œstrogènes, les modulateurs des

récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, tamoxifène) pourraient être inducteurs d'AE bradykiniques [24].

Ces mêmes auteurs citent un cas d'AE, supposé bradykinique, sous dutastéride chez un patient de 69 ans traité pour une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) [25]. Le dutastéride, tout comme le finastéride, est un inhibiteur de la 5 α réductase et possède des propriétés anti-androgéniques. Ces propriétés anti-androgéniques pourraient contribuer à l'accumulation de bradykinine en augmentant la production (via une baisse du taux de C1 inhibiteur notamment) ou en diminuant la dégradation (les anti-androgènes diminuent les taux d'EC et d'APP). Bien que ce cas clinique soit survenu en absence d'IEC, les auteurs indiquent que les patients atteints d'HBP sont ceux à qui un IEC pourrait être prescrit et que l'association inhibiteur de la 5 α réductase-IEC pourrait augmenter le risque d'AE [25]. L'**association d'un inhibiteur de la 5 α réductase à un IEC ne fait pas l'objet de recommandations particulières** en termes d'IAM.

AU TOTAL

- ✓ **L'incidence des AE aux IEC est estimée entre 0,1 et 2,2 %** mais est sûrement très largement **sous-estimée**. L'AE aux IEC peut **survenir quelle que soit l'ancienneté de la prise d'IEC**, souvent plusieurs mois voire années après l'introduction de celui-ci.
- ✓ Il peut être **favorisé et révélé par la prise d'un autre traitement (souvent introduit moins de 3 mois auparavant) qui intervient sur les voies de dégradation de la bradykinine**.
- ✓ **Chez un patient sous IEC, il faut donc être prudent lors de l'introduction d'un antidiabétique de type gliptine, d'un immunosuppresseur (inhibiteur de mTOR principalement comme l'évérolimus), du racécadotril, et de l'altéplase, Le sacubitril et l'estramustine sont contre-indiqués avec un IEC.**
- ✓ **Un patient ayant présenté un AE à un IEC se voit contre-indiquer la reprise d'une molécule de cette classe thérapeutique.**
- ✓ Des **réactions croisées** ont été décrites avec les **ARA II** à hauteur de **10%**. Le **CREAK conseille par prudence de ne pas utiliser les ARA II en cas d'antécédent d'AE sous IEC**. Toutefois, en cas d'impossibilité d'utiliser une autre classe thérapeutique, les ARA II peuvent être prescrits avec précaution. Les patients doivent alors être informés et avoir à disposition les traitements de l'urgence, disponibles en auto-administration (icatibant) [4].
- ✓ Le **CREAK** et son site de référence pour le Grand-Ouest, localisé à Angers, reste à **disposition des professionnels de santé pour toute question sur les AE** (<https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/centres-de-referance-de-ressources/centre-de-referance-pour-la-prise-en-charge-des-angio-demes-a-kinines-creak--56175.kjsp>).

Références bibliographiques :

1. Hudey SN et al. Cardiovascular and Diabetic Medications That Cause Bradykinin-Mediated Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 610-5.
2. Brown NJ et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ace inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516-23
3. Waeber B et al. Angioedema during ACE and DPP-4 inhibition. *Rev Med Suisse* 2010; 6: 28-31.
4. Fain O et al. Angioedèmes bradykiniques médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et autres traitements). *La Presse Médicale* 2015; 44: 43-47.
5. Han J et al. Drug-Induced Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase 4 Results in Nearly Therapy Resistant Bradykinin Induced Angioedema: A Case Report. *Am J Case Rep* 2017; 18: 576-579.
6. Roussel R. Angio-œdème, bloqueurs du système rénine-angiotensine et inhibiteurs de la DPP-4 : vigilance. *La Lettre du Cardiologue* 2011; 446: 16-20.
7. Duerr M et al. Increased Incidence of Angioedema with ACE Inhibitors in Combination with mTOR Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 703-708.
8. Andersen LK et al. Second episode of near fatal angioedema in a patient treated with everolimus. *Ann Allergy Asthma* 2015; 115(2): 152-3.
9. Grandeau E et al. Angio-œdème bradykinique lors de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un traitement immunosuppresseur. *Thérapie* 2014; 69 (2): 189-192.
10. Rosenberg EI. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced isolated visceral angioedema in a liver transplant recipient. *Transplantation* 2003; 75: 730-732.
11. Zvidi I et al. Tacrolimus-Induced Intestinal Angioedema: Diagnosis by Capsule Endoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2007; 1: 1-6.
12. Byrd JB et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema with transplant and immunosuppressant Use. *Allergy* 2010; 65(11): 1381-1387.
13. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a2be89df24be99b0e29f5d9d03c68.pdf
14. O'Carroll CB et al. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. *The Neurohospitalist* 2015; 5: 133-141.
15. Hurford R et al. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-œdema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 520-523.
16. Correia AS et al. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2015; 24: 31-40.
17. Wu TY et al. Ansymetric oro-facial angioedema following alteplase for acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience* 2014 ; 21: 2006-2008.
18. Hill MD et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003; 60(9): 1525-7.
19. Tan CH et al. Orolingual angio-œdema after alteplase therapy in a stroke patient concurrently using angiotensin II receptor blocker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1079.

20. Pahl L et al. A Novel Approach to the Treatment of Orolingual Angioedema After Tissue Plasminogen Activator Administration. *Ann Emerg Med* 2016; :1-4.
21. Lipski SM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced angioedema treated by C1 esterase inhibitor concentrate (Berinert): about one case and review of the therapeutic arsenal. *Clinical Case Reports* 2015; 3(2): 126–130.
22. Oudit G et al. ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: Case report, incidence, pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(12): 827-833.
23. Yamata K et al. Repeated Massive Tongue Swelling Due to the Combined Use of Estramustine Phosphate and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(6): 388-390
24. Defendi F et al. Exploration biologique des angiodèmes à kinine. *Ann Dermatol Venerol* 2015; 142: 163-169.
25. Kampitak T and Binkley K. Angioedema associated with dutasteride therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 376-377.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacologie-
épidémiologie et Information sur le Médicament
CHU Pontchaillou
2 rue Henri le Guilloux

35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.2

Courriel : pharmacovigilance@chu-rennes.fr

Déclaration aussi possible sur :

INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES

Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information
sur le Médicament de Bretagne Occidentale
CHU La Cavale Blanche
Boulevard Tanguy Prigent

29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

Courriel : crpv.brest@chu-brest.fr

Directeur de la publication : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

Comité de Rédaction : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Mylène FAUGIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

Diffusion : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2018.