

Numéro spécial

- **Angioedème :**
Histaminique ou bradykinique ?
- **Angioedèmes bradykiniques médicamenteux**
- **Cas clinique :**
Angioedème intestinal médicamenteux, savoir évoquer le diagnostic
- **ENTRESTO®**
Bilan de pharmacovigilance
- **Médicaments, bradykinine et angioedème**
Quelles interactions retenir en pratique ?

Angioedèmes bradykiniques médicamenteux

Angioedème : Histaminique ou bradykinique ?

Définition de l'angioedème :

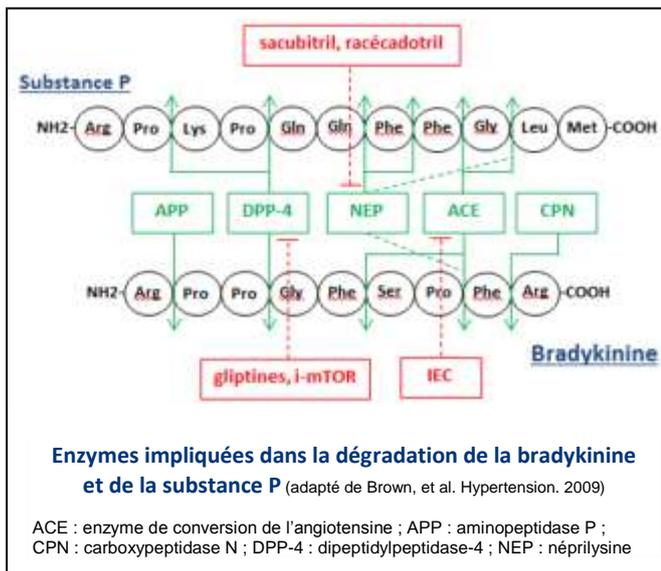
- Œdème aigu hypodermique, localisé, non inflammatoire (œdème blanc, mou)
- Œdème régressant totalement après la crise mais pouvant être récidivant
- Œdème mettant en jeu le pronostic vital en cas d'atteinte oropharyngée

Causes de l'angioedème :

- Histaminique (95%) : activation mastocytaire IgE-dépendante ou non
- Bradykinique (5%) : angioedème héréditaire, acquis ou médicamenteux

	Angioedème bradykinique	Angioedème histaminique
Urticaire superficielle	Absente	Fréquente
Durée de la crise	Quelques jours	Quelques heures
Crise abdominale	Possible	Absente
Efficacité des anti-H1/ corticoïdes/adréraline	Non	Oui

Angioedèmes bradykiniques médicamenteux



Physiopathologie :

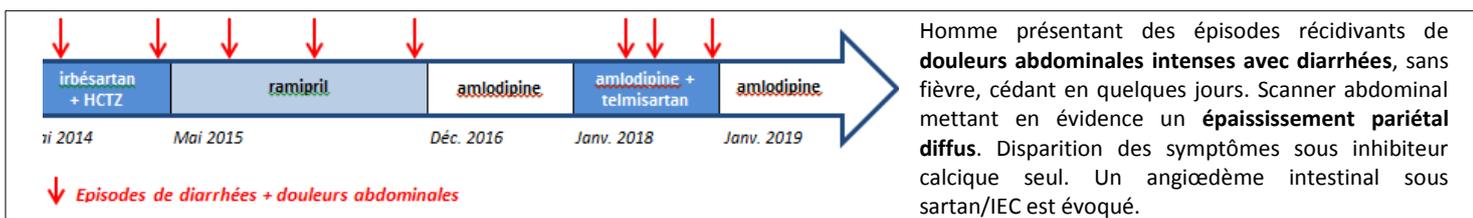
- Inhibition d'une enzyme impliquée dans la dégradation de la **bradykinine**, un peptide **vasodilatateur puissant**.
- Risque majoré en cas d'inhibition simultanée de la dégradation de la **substance P**, peptide pro-inflammatoire puissant augmentant aussi la perméabilité capillaire.

Principaux médicaments impliqués :

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) +++**
- Sartans : mécanisme incertain
- Sacubitril/racécadotril : inhibiteurs de la néprilysine
- Gliptines/inhibiteurs de m-TOR : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4...

Chronologie : Angioedème pouvant survenir à distance de l'introduction du médicament (plusieurs années) et récidiver plusieurs mois après son arrêt (IEC)

Cas clinique : Angioedème intestinal médicamenteux, savoir évoquer le diagnostic



Angioedème intestinal isolé sous IEC : revue de la littérature (35 cas) - [Palmquist S, Clin Case Rep. 2017](#)

Symptomatologie peu spécifique : douleurs abdominales +/- diarrhées et vomissements. **Délai d'apparition très variable** (quelques jours à plusieurs années). **Evolution rapidement favorable à l'arrêt de l'IEC** (2 jours en moyenne).

ENTRESTO® (sacubitril, valsartan) : Bilan de Pharmacovigilance
Avec l'aimable autorisation du CRPV de Toulouse, en charge du Suivi National

ENTRESTO® est une **association fixe** de **valsartan**, un antagoniste de l'angiotensine II (ARA II) et de **sacubitril**, un pro-médicament dont le métabolite **inhibe la néprilysine**, une enzyme dégradant les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la **bradykinine**, la **substance P**, le *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) et l'angiotensine (1-7). Il est le **premier inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine** (« *Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor* », ARNI). Ses effets pharmacodynamiques sont donc une vasodilatation, une augmentation de la diurèse et de la natriurèse, une majoration de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal avec inhibition de l'activité des systèmes rénine angiotensine aldostérone et orthosympathique.

L'essai clinique pivot (PARADIGM-HF) dans l'**insuffisance cardiaque chronique** a montré une baisse significative de la mortalité vs. l'énalapril seul. Le médicament est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ≤ 35%.

Le **second Suivi de Pharmacovigilance** de ses **effets indésirables** (EI) survenus en France du 01/06/2017 au 31/08/2018, réalisé par le CRPV de Toulouse, a retrouvé les principaux EI déjà décrits dans le premier Suivi : **hypotension artérielle** (n=98), **altération de la fonction rénale** (n=93), **prurit** (n=62), **diarrhée** (n=59), **toux** (n=33), **hyperkaliémie** (n=21) et **angioœdème** (n=15). Dans ce suivi, 11 **interactions médicamenteuses avec un IEC** ont été notifiées pour non-respect du wash-out obligatoire entre l'arrêt de l'IEC et l'initiation d'ENTRESTO® ou encore pour association d'ENTRESTO® avec un IEC. Il n'a pas été fait mention d'EI « inattendu » d'importance clinique majeure.

Le CRPV souhaite rappeler le **risque accru d'angioœdème en cas d'association d'ENTRESTO® avec un IEC (association contre-indiquée)** et l'absolue **nécessité de respecter le délai de 36 heures** entre la dernière prise d'IEC et l'initiation d'ENTRESTO® ou entre l'arrêt d'ENTRESTO® et la reprise d'IEC.

Médicaments, bradykinine et angioœdème :
Quelles interactions retenir en pratique ?

- **Gliptines :**
saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine
- **IEC :**
bénazépril, captopril, énalapril,
fosinopril, lisinopril, périndopril,
quinapril, ramipril, tandolapril,
zofénopril
- **Inhibiteurs de mTOR :**
évérolimus, sirolimus, temsirolimus
- **Sartans :**
candésartan, éprosartan, irbésartan,
losartan, olmésartan, telmisartan,
valsartan

-  Association déconseillée
-  Association contre-indiquée

	altéplase	estramustine	gliptines (i-DPP4)	IEC	inhibiteurs de mTOR	racécadotril	sacubitril/valsartan	sartans (ARAI)
altéplase								
estramustine								
gliptines (i-DPP4)								
IEC								
inhibiteurs de mTOR								
racécadotril								
sacubitril/valsartan								
sartans (ARAI)								

Demande d'avis urgent : CREAK (Centre national de référence des angioœdèmes) 06 74 97 36 88

Notre rôle / nos missions :

- Evaluer les déclarations d'effets indésirables médicamenteux
- Répondre aux questions sur le médicament
- Donner une conduite à tenir aux prescripteurs
- Informer les professionnels de santé

Coordonnées :

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Étienne
- Tél. : 04-77-12-77-37
 - Fax : 04-77-12-77-74
 - Mail : pharmacovilance@chuse.fr
 - [Intranet](#)
 - [Portail](#)

