



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

Angio-œdèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans)

Iatrogenic angioedema: the role of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blockers

France Roskiewicz^a, Irina Andriamanana^a, Valérie Gras-Champel^{a,*}, Michel Andrejak^{a,b,d}, Ziad A. Massy^{b,c,d}

^a Centre régional de pharmacovigilance, centre hospitalier universitaire Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^b Service de pharmacologie clinique, centre hospitalier universitaire Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^c Service de néphrologie, centre hospitalier universitaire Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^d Inserm, ERI-12, Amiens, France

Reçu le 10 janvier 2007 ; accepté le 15 mars 2007

MOTS CLÉS

Angio-œdème ;
Inhibiteur de l'enzyme
de conversion ;
Antagonistes des
récepteurs de
l'angiotensine II

Résumé L'objectif de cet article est de faire le point sur un événement indésirable rare commun aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et aux sartans mais ne devant pas être méconnu des néphrologues. L'angio-œdème sous IEC, estimé à 1 à 7 % surviendrait lorsqu'une fois l'enzyme de conversion inhibée, les autres enzymes responsables de la dégradation des kinines ont une activité anormalement modeste. L'angio-œdème sous sartans existe également, mais semble moins fréquent qu'avec les IEC. Son mécanisme physiopathologique pourrait impliquer une diminution des enzymes catabolisant les kinines et/ou faire intervenir les récepteurs AT2 de l'angiotensine II. L'estimation des réactions croisées entre IEC et sartan dans différentes études varie de 7,7 à 50 %. La régression des symptômes malgré la poursuite du médicament est possible, mais les récives doivent attirer l'attention et faire évoquer une étiologie iatrogène ; l'arrêt du traitement s'impose alors. Une déclaration de ce type d'effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance est le seul moyen de mieux connaître cet événement indésirable potentiellement grave.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gras.valerie@chu-amiens.fr (V. Gras-Champel).

KEYWORDS

Angioedema;
Angiotensin converting
enzyme inhibitors;
Angiotensin II receptor
antagonists;
Bradykinin

Abstract Nephrologists should be aware the fact that the angioedema is a common side effect not only under angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors treatment but also under sartans therapy. The frequency of angioedema under ACE inhibitors is estimated at 1 to 7%. The physiopathology of ACE angioedema implicates the lack of degradation of kinines due to the inhibition of multiple enzymes activity including ACE. Angioedema under sartans seems less frequent than this observed under ACE inhibitors. Its mechanism remains poorly defined, but implicates the increase of kinine production via the stimulation of angiotensin receptor type II, and/or the lack of degradation of kinines via multiple enzymes other than ACE. The frequency of the apparition of angioedema under sartans in patients who had have angioedema under ACE inhibitors is inconsistent and varied from 7.7% to 50%. Reports indicated that angioedema under ACE or sartans could have a spontaneous regression. However, the relapse of angioedema under these drugs should lead to the diagnosis of iatrogenic etiology, and to the drugs withdrawal. ACE inhibitors/Sartans-associated angioedema episodes need to be reported to the French Adverse Event Reporting System database to evaluate their frequency and to avoid severe consequences.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Depuis leur introduction en 1981, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont constitué un apport thérapeutique majeur dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires, en particulier dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le postinfarctus ou la néphropathie chez le patient diabétique. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou sartans ont été proposés plus récemment dans des indications similaires et sont considérés comme possédant une meilleure sécurité d'utilisation que les IEC. Ainsi, il est habituel de proposer un sartan lorsqu'un IEC s'est avéré mal toléré. À la différence des IEC, les sartans n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine, l'accumulation de celle-ci étant supposée à l'origine de certains effets indésirables comme les angio-œdèmes. Or, depuis quelques années, ont été publiés des cas d'angio-œdème imputés aux sartans.

Des questions se posent donc : quel est le mécanisme de ces angio-œdèmes sous sartans et peut-on toujours recommander l'utilisation d'un sartan si un IEC a été associé à la survenue d'un angio-œdème chez ce patient ?

Après un rappel sur les différentes étiologies de l'angio-œdème non antihistaminique et l'implication des kinines dans sa physiopathologie, nous évoquerons plus particulièrement les cas des angio-œdèmes sous IEC et sous ARAII.

Angio-œdème

L'angio-œdème est un syndrome clinique décrit pour la première fois par Von Quincke en 1882 [1].

Il se caractérise par un œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux, bien délimité, blanchâtre, mou, déformant, non inflammatoire mais pouvant être douloureux. L'œdème se situe plus volontiers au niveau de la face, mais il peut concerner les membres, les muqueuses de l'appareil digestif (responsable alors l'un tableau pseudo-occlusif [2]) ou des parties génitales. Les localisations les plus sévères concernent la langue, la gorge, le larynx, car elles sont responsables d'une obstruction des voies aériennes. L'œdème est la résultante d'une augmentation très rapide et très localisée de la perméabilité des capillaires et des veinules sous-muqueux et/ou sous-cutanés [3-5].

Il existe deux types d'angio-œdème d'expression clinique légèrement différente selon que le système immunitaire est ou non impliqué dans leur survenue.

Angio-œdème allergique avec urticaire

Il s'agit d'une réaction immunitaire associée à une dégranulation cellulaire d'histamine. Ce type d'angio-œdème s'accompagne volontiers d'urticaire et survient une à deux heures après exposition à un allergène. Cette réaction survient après une première phase de sensibilisation des mastocytes avec fixation d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques sur les récepteurs FcεR1. La réexposition à l'allergène provoque une dégranulation massive des mastocytes activés en histamine, tryptase ainsi que la synthèse d'une grande variété de cytokines (TNFα, interleukines : IL3, IL4 et l'IL5) d'eicosanoïdes dérivés de l'acide arachidonique (LTC4, LTD4, PGD4, PGD2) et de chimiokines (IL8) [6]. Cet œdème répond favorablement aux antihistaminiques.

Les allergènes les plus impliqués dans ce type de réaction proviennent d'aliments (arachides, crustacés, lait, œufs, marrons, châtaigne, kiwi, banane, avocat), de médicaments (pénicillines, sulfamides, des produits de contraste iodés [7]...), de venin d'hyménoptères.

Angio-œdème non histaminique (sans urticaire)

Ce type d'angio-œdème ne répond pas aux traitements antihistaminiques. Il est transitoire, et disparaît sans laisser de séquelles mais peut être récidivant. Aucune crise de ce type n'a été décrite avant l'âge d'un an. Les crises peuvent être déclenchées par certains facteurs, comme un traumatisme (postopératoire par exemple), un stress émotionnel, une maladie infectieuse, une inflammation, la puberté et certains médicaments [8].

Ces angio-œdèmes sont classés en fonction de leur origine héréditaire (œdème angioneurotique héréditaire = OANH) ou acquise (œdème angioneurotique acquis = OANA) et en fonction de l'activité d'un important régulateur du système du complément, de la coagulation et de la fibrinolyse : le C1 inhibiteur (C1-inh : inhibiteur de la fraction C1 du complé-

Tableau 1 Étiologies des angio-œdèmes non histaminiques

	Caractéristiques	Biologie
Formes héréditaires		
OANH I (85 %)	Hétérozygote	Déficit pondéral en C1-inh par défaut de synthèse
OANH II (15 %)	Hétérozygote	C1-inh non fonctionnel (taux normal mais baisse de l'activité fonctionnelle)
OANH III	Chez les femmes Estrogènes sensibles	Altération possible de la fonction de C1-inh
Déficit en Carboxyphosphonuclease (CBP)	Une seule famille répertoriée	C1-inh normal
Forme acquise		
OANAI	Associé à un syndrome lymphoprolifératif, une maladie auto-immune, une infection	Déficit quantitatif en C1-inh par hyperconsommation
OANA II	Associé souvent à des dysglobulinémie ou d'origine indéterminée	Neutralisation du C1-inh par un autoanticorps
OANA estrogènes dépendants OANA médicamenteux	Sous pilule ou pendant une grossesse Médicaments incriminés : IEC [5,9] omapatrilat (inhibiteur mixte de l'EC et de l'endopeptidase neutre) [10], ARAII [11], AINS (origine non allergique liée à l'inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase) [12], agents fibrinolytiques (streptokinase, alteplase, plasminogène activé recombinant [13,14]) métoprolol [15] dihydropyridine [16] amiodarone [17] risperidone [18] paroxétine [19]	Baisse de l'activité fonctionnelle du C1-inh
Formes idiopathiques		C1-inh normal
OANH : œdème angioneurotique héréditaire ; OANA : œdème angioneurotique acquis ; C1-inh : inhibiteur de la fraction C1 du complément.		

ment) (Tableau 1) [3]. Différents médicaments ont pu être incriminés dans la survenue d'OANA [9-19].

Il a été montré que le taux sanguin de bradykinine augmente lors des crises d'angio-œdème et qu'il revient à la normale en phase de rémission. La bradykinine serait donc le médiateur principal de l'hyperperméabilité vasculaire [20].

Kinines

Les kinines (bradykinine, kallidine, et leurs métabolites actifs) sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques (régulation de la pression artérielle, des fonctions rénale et cardiaque...) et pathologiques (inflammation, angio-œdème...). En effet, en activant les cellules endothéliales, elles peuvent induire une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une libération du facteur tissulaire activant le plasminogène (t-PA), une production d'acide nitrique (NO) et une mobilisation de l'acide arachidonique. Elles participent à la régulation de la *coagulation* (au niveau de la phase de contact), la cascade de la *voie classique du complément* et la *cascade fibrinolytique*.

La bradykinine est un oligopeptide vasodilatateur de neuf acides aminés provenant du catabolisme du kininogène par la kallikréine plasmatique et agissant sur des récepteurs vasculaires B2 spécifiques constitutifs. De courte durée de vie, elle est rapidement clivée par quatre principales kininases mises expérimentalement en évidence [21].

Kininase I ou carboxypeptidase (CBP)

Elle libère l'arginine terminale et donne la des-arg₉-BK de huit acides aminés, métabolite actif de plus longue durée de vie, capable d'agir sur des récepteurs spécifiques B1 inductibles. La des-arg₉-BK est également issue du kininogène via une protéolyse par la kallikréine tissulaire.

Kininase II ou enzyme de conversion (EC) de l'angiotensine

Elle catalyse la conversion du décapeptide inactif Ang I (angiotensine I) en un octapeptide vasopresseur : Ang II (angiotensine II). Du fait de sa forte affinité pour la bradykinine, l'EC est également appelé kininase II. Elle coupe le dipeptide final Phe₈-Arg₉ de la bradykinine puis le dipeptide Ser₆-Pro₇ pour générer un métabolite inactif final, le BK_[1-5]. L'EC clive également le tripeptide C-terminal de la des-arg₉-BK pour donner le même métabolite inactif : le BK_[1-5].

Aminopeptidase P ou APP

Elle transforme la des-arg₉BK et la bradykinine en peptides inactifs (respectivement BK_[2-9] et BK_[2-8]). L'APP représente la principale voie plasmatique d'inactivation de la des-arg₉-BK.

Endopeptidase neutre (NEP ou neprilysin)

Tout comme l'EC, elle clive le dipeptide Phe₈-Arg₉ puis le tripeptide Phe₅-Ser₆-Pro₇ pour donner un dipeptide inactif, BK_[1-4]. Elle inactive également la des-arg₉-BK en clivant le dipeptide Gly₄-Phe₅ pour générer le même peptide inactif, le BK_[1-4]. La NEP est la principale enzyme responsable du métabolisme des kinines dans le rein et l'endothélium, mais n'a pas de rôle significatif au niveau plasmatique.

Le C1-inh est une protéase à sérine régulatrice des trois cascades impliquées dans la formation de la bradykinine. Sa principale cible est un facteur de la voie classique du complément : C1 s, mais elle inhibe également le facteur XII de coagulation (facteur d'Hageman) et la kallikréine, deux composants importants dans la phase de contact de

la coagulation. Enfin, elle inhibe la plasmine (impliquée dans la fibrinolyse) [3].

En cas de déficit acquis ou héréditaire en C1-inh tout traumatisme endothélial ou infection activera en excès l'une de ces trois voies métaboliques et libérera une grande quantité de bradykinine et de substance kinine-like qui peut déclencher un angio-œdème. C'est ce que l'on observe dans certains cas de déficit quantitatif congénitaux en C1-inh, d'hyperconsommation du C1-inh (lors d'un lymphome), d'apparition d'anticorps anti-C1-inh lors d'une gammapathie monoclonale ou lors d'altération de l'activité de C1-inh (angio-œdèmes estrogénosensibles) [3,22].

La Fig. 1 résume les différentes voies de formation et de dégradation de la bradykinine.

Angio-œdème sous inhibiteur de l'enzyme de conversion

La rénine est libérée par les cellules juxtaglomérulaires en réponse à une diminution de la perfusion rénale, à une diminution de la concentration en sodium au niveau de la *macula densa* ou à une activation β -adrénergique. La rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I inactive qui sera

elle-même clivée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (EC). L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur et provoque une augmentation des résistances vasculaires périphériques ainsi qu'une sécrétion d'aldostérone engendrant une augmentation de la rétention sodée. L'EC, comme vu précédemment, dégrade également la bradykinine vasodilatatrice en métabolites inactifs (Fig. 1).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, en inhibant la formation de l'angiotensine II, et la dégradation de la bradykinine, exercent leur activité antihypertensive en diminuant les résistances périphériques (Fig. 2).

L'incidence des angio-œdèmes sous IEC est estimée à 1 à 7 % [4,5,23]. La mortalité associée aux angio-œdèmes sous IEC s'élève, quant à elle, à 11 % [24].

Lors d'angio-œdèmes associés à un IEC, ont été mis en évidence des taux sanguins élevés en bradykinine sans augmentation des taux de kininogène (précurseur de la bradykinine) [25]. L'hypothèse de la responsabilité d'une élévation des concentrations de bradykinine et de des-arg⁹-BK par diminution de leur catabolisme dans l'apparition d'angio-œdème a donc été tout naturellement émise et expliquant l'apparition des angio-œdèmes. Or, bien que la dégradation de la bradykinine soit réduite chez tous les patients prenant

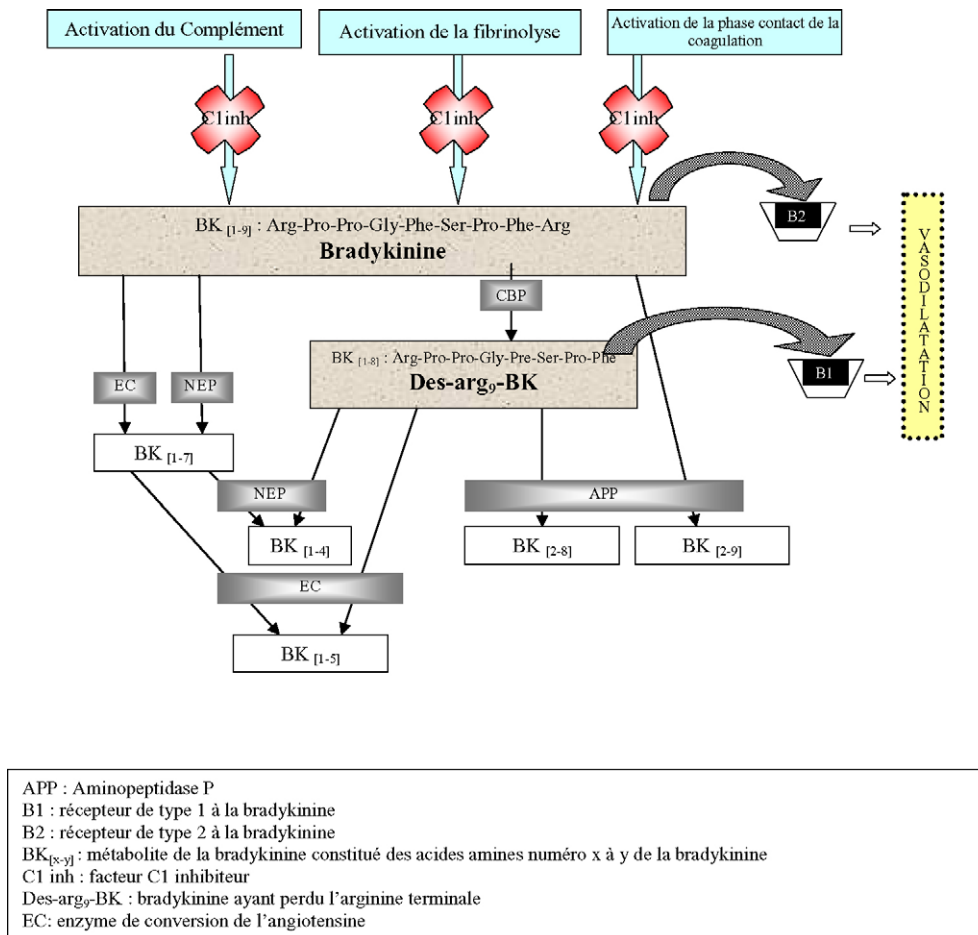


Figure 1 Voies de formation et de dégradation de la bradykinine. APP : aminopeptidase P ; B1 : récepteur de type 1 à la bradykinine ; B2 : récepteur de type 2 à la bradykinine ; BK_[x-y] : métabolite de la bradykinine constitué des acides aminés numéro x à y de la bradykinine ; C-1inh : facteur C1 inhibiteur ; Des-arg⁹-BK : bradykinine ayant perdu l'arginine terminale ; EC : enzyme de conversion de l'angiotensine.

des IEC, l'angio-œdème apparaît seulement chez une minorité de patients traités. Il existe donc une susceptibilité individuelle qui pourrait s'expliquer par la présence d'autres facteurs facilitant l'expression de l'angio-œdème.

L'apparition d'angio-œdème sous IEC est retrouvée chez 0,68 % des Caucasiens hypertendus alors qu'elle s'élève à 1,62 % chez les Afro-Américains [8]. Chui et al. retrouvent dans leur étude, un sex-ratio déséquilibré (75 femmes pour 25 hommes), et une large majorité de patients d'origine afroaméricaine (90,7 %) [26]. De même, parmi 62 patients ayant un angio-œdème, Cohen et Soliman [27] retrouvent que 58 % prenaient un IEC, 92 % étaient d'origine afro-américaine, 5 % d'origine caucasienne, et 3 % d'origine hispanique. Il y avait enfin 59 % de femmes pour 41 % d'hommes. Les personnes noire-américaines hypertendues excrètent moins de kallikréine et seraient plus sensibles à l'augmentation du taux de bradykinine par les IEC que les Caucasiens [28].

L'angio-œdème sous IEC se développe dans un contexte où, une fois l'enzyme de conversion inhibée, les autres enzymes responsables de la dégradation de bradykinine et de des-arg₉-BK ont une activité modeste [29,30]. Blaise et al. ont montré que parmi 21 patients ayant un angio-œdème sous IEC, 50 % avaient un déficit en enzyme catabolisant la bradykinine [31]. Dans ces conditions, les kinines s'accumulent de façon importante.

Des anomalies d'enzymes clés du métabolisme de la bradykinine ont été effectivement mises en évidence. Une équipe franco-italo-canadienne [32] a mis en évidence un lien entre une diminution de l'activité de l'APP et le portage d'un polymorphisme de type SNP dans la région 5' du gène *XPNPEP2* (polymorphisme plus fréquent chez les noirs américains) et l'incidence de la survenue d'angio-œdème. Certains auteurs [33,34] ont montré que les patients ayant un angio-œdème sous IEC avaient une activité APP diminuée.

Angio-œdèmes sous sartans

Les sartans sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II plus récents que les IEC et a priori moins pourvoyeurs d'effets indésirables. Sept molécules sont disponibles sur le marché français : candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, olméstartan, telmisartan, valsartan.

La classe des sartans est connue pour provoquer des angio-œdèmes : en effet, plusieurs cas sont rapportés dans la littérature [11,35,36]. Le résumé des caractéristiques des produits (RCP) français de toutes les spécialités en fait mention aujourd'hui. L'incidence de survenue des angio-œdèmes sous sartans semble plus faible qu'avec les IEC et est estimée dans les études pré-AMM entre 2 et 4% [37,38]. Les données provenant de surveillance après la mise sur le marché sem-

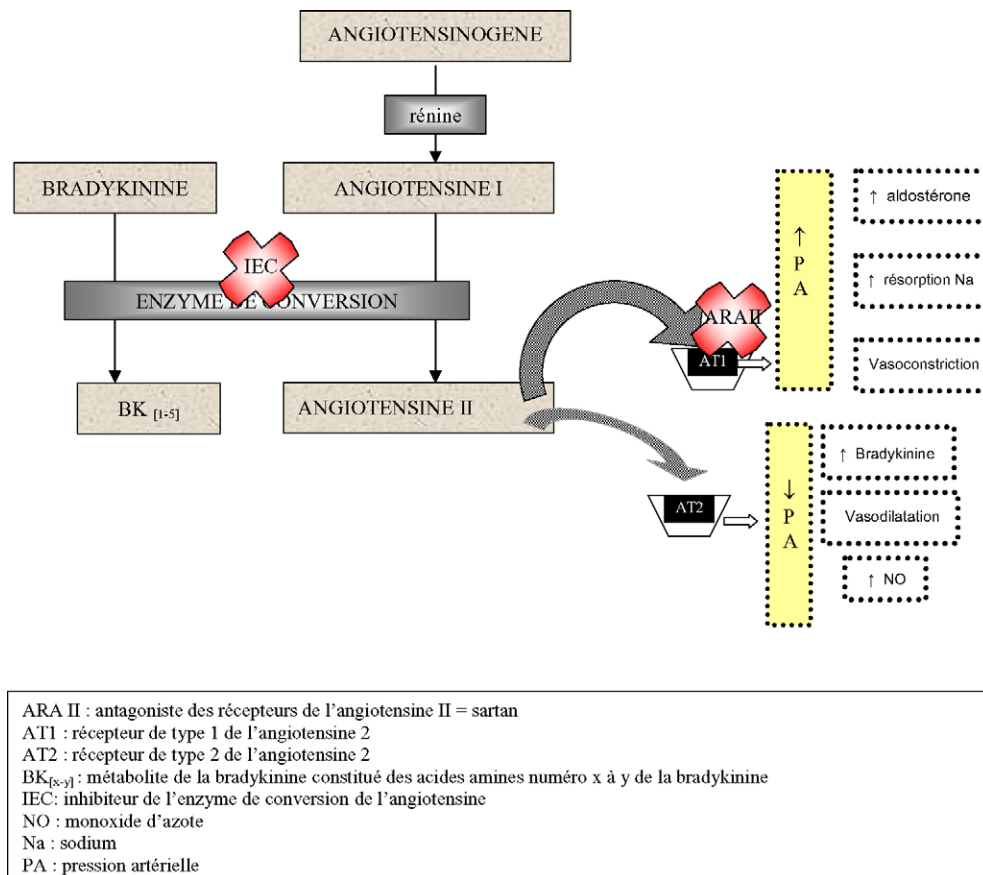


Figure 2 Mécanisme d'action des IEC et des ARAs II. RA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II = sartan ; AT1 : récepteur de type 1 de l'angiotensine 2 ; AT2 : récepteur de type 2 de l'angiotensine 2 ; BK_[x-y] : métabolite de la bradykinine constitué des acides amines numéro x à y de la bradykinine ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; NO : monoxyde d'azote ; Na : sodium ; PA : pression artérielle.

blent aller dans le même sens. Une analyse parmi les 2,5 millions d'événements indésirables rapportés au système de la surveillance des effets indésirables postmarketing américain (Adverse Event Reporting System Database) retrouve 851 angio-œdèmes imputés à un sartan (851/28 624, soit 3 % des événements indésirables dus à un sartan) versus 6642 liés à un IEC (6642/119 556, soit 5,6 %) [23]. Cependant, ces données sont à interpréter avec prudence dans la mesure où elles sont issues d'un recueil d'observations basé sur la notification spontanée qui sous-estime toujours le nombre réel de cas.

Le délai de survenue après le début du traitement peut être très variable (12 heures à deux ans [11,35,36]), ce qui peut rendre compte de la difficulté du diagnostic et retarder l'arrêt du sartan incriminé. Dans un cas, la survenue de l'angio-œdème coïncide avec l'augmentation de la dose (valsartan : 160 à 320 mg/j) [36].

La régression spontanée n'exclut pas la responsabilité du sartan dont la poursuite expose à un risque potentiellement grave. Dans le RCP de ces médicaments, il n'existe pas de contre-indication claire à la réintroduction d'un sartan lors d'antécédent d'angio-œdème à un IEC, alors que le risque de récurrences d'angio-œdème sous sartan après un épisode sous IEC est non négligeable, variant selon les études de 7,7 à 50 % [39-42].

Campbell et al. suggèrent dans une récente étude [43] que le mécanisme physiopathologique de la survenue d'angio-œdème sous sartan pourrait comme pour les IEC, impliquer, une augmentation de l'activité de la bradykinine. Les auteurs ont mesuré le taux de BK_[1-9] et BK_[1-7] chez des patients traités par losartan et éprosartan et rapportent une augmentation de bradykinine similaire à celle observée sous IEC. De même, le rapport BK_[1-7]/BK_[1-9] est diminué par le losartan de 55 %, sans pour autant modifier le taux plasmatique de l'enzyme de conversion. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir une modification de l'activité d'autres enzymes métabolisant la bradykinine. La NEP intervient dans le métabolisme, d'une part, de la BK_[1-9] (Fig. 1), et d'autre part, dans celui de l'angiotensine I en angiotensine_[1-7]. Dans ce cadre, un blocage de cette enzyme pourrait être possible dans la mesure où le rapport Ang₍₁₋₇₎/Ang I est réduit de 69 % dans cette étude.

Des études chez l'animal apporteraient une autre explication : en bloquant les récepteurs AT1, le taux d'angiotensine II augmenterait et stimulerait les récepteurs AT2. Le rôle des récepteurs AT2 n'est pas encore clairement défini, mais il semblerait que la stimulation AT2 puisse activer la cascade bradykinine-prostaglandine-NO [44,45]. Les récepteurs AT2 tiendraient le rôle de contre-régulation via la bradykinine, le NO et la GMPc de l'angiotensine II, par rapport à son effet antinatriurétique et hypertensif [46].

Le Tableau 2 résume les deux hypothèses physiopathologiques actuellement proposées pour expliquer les angio-œdèmes sous sartans.

Dans la majorité des cas, l'arrêt du sartan incriminé permet la résolution rapide de l'événement indésirable et l'absence de récurrence. Souvent, on administre des antihistaminiques ou des corticoïdes bien que l'efficacité de ces traitements n'ait pas été prouvée dans ce contexte.

Tableau 2 Différentes hypothèses physiopathologiques des angio-œdèmes sous ARAII

Augmentation du taux de bradykinine	Diminution de l'activité des enzymes dégradant la bradykinine autre que l'EC : NEP ? [43] Blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II résultant en une stimulation des récepteurs AT2 qui activeraient la cascade bradykinine-prostaglandine-NO [44-46]
-------------------------------------	--

EC : enzyme de conversion ; NEP : endopeptidase neutre.

Conclusion

Les angio-œdèmes associés à la prise d'IEC et de sartans sont des événements indésirables rares, mais bien réels, potentiellement sévères, voire fatals. Les néphrologues doivent savoir évoquer la responsabilité médicamenteuse devant la survenue d'œdème sous-cutané ou muqueux. Une récurrence de l'angio-œdème doit attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic iatrogène. Une symptomatologie frustrante et une régression des symptômes malgré la poursuite du médicament, et une survenue tardive par rapport à l'instauration de ces traitements sont possibles.

L'utilisation d'IEC ou de sartans chez des personnes ayant connu un antécédent d'angio-œdème iatrogène doit être extrêmement prudente et nécessite de réévaluer la balance bénéfice/risque. L'arrêt du traitement en cas d'angio-œdème s'impose.

Enfin, le seul moyen de mieux connaître cette pathologie, et notamment la fréquence de survenue de l'angio-œdème sous sartan est de recenser ces cas, et donc de les déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Références

- [1] Quincke H. Huber akutes umschriebenes Hautodema. *Monatschr f Prakt Dermat* 1882;1:129-31.
- [2] Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, Lopez T, Maraver A, Arias J, et al. Hereditary angioedema: an infrequent cause of abdominal pain with ascites. *Am J Gastroenterol* 1995;90:471-4.
- [3] Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Non-allergic angioedema. *Rev Med Int* 2002;23:533-41.
- [4] Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3 Suppl):S51-S131.
- [5] Ducroix JP, Outurquin S, Benabes-Jezraoui B, Gras V, Chaby G, Strunski V, et al. Angioedema and angiotensin converting enzyme inhibitors: a report of 19 cases. *Rev Med Int* 2004;25:501-6.
- [6] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373-88.
- [7] Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
- [8] Drouet C, Ponard D, Bouillet L. Angio-œdèmes iatrogènes par estrogène, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine, membranes de dialyse. *Rev Med Int* 2006;27:576-9.

- [9] Chan YF, Kalira D, Hore P. Angiotensin-converting inhibitors as a cause of unilateral tongue angioedema in a 68-year-old woman. *Am J Emerg Med* 2006;24(2):249-50.
- [10] Andrew JS. Coats omapatrilat: the story of overture and octave. *Int J Cardiol* 2002;86:1-4.
- [11] Roszkiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Masson H, Moragny J, Andréjak M, et al. Angioedema as a new adverse effect associated with angiotensin II receptor blockers: analysis of five cases. In 10th Annual meeting of French Society of Pharmacology, 73rd Annual meeting of Society of Physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET Seminar and 4th CHU CIC meeting; Montpellier. *Fund Clin Pharmacol* 2006;20:192.
- [12] Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999;9: 657-63.
- [13] Agostoni A, Gardinali M, Frangi D, Cafaro C, Conciato L, Sponzilli C, et al. Activation of complement and kinin systems after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. A comparison between streptokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1994;90: 2666-70.
- [14] Rafii MS, Koenig M, Ziai WC. Orolingual angioedema associated with ACE inhibitor use after rtPA treatment of acute stroke. *Neurology* 2005;27(65(12):1906.
- [15] Krikorian RK, Quick A, Tal A. Angioedema following the intravenous administration of metoprolol. *Chest* 1994;106:1922-3.
- [16] Sauve L, Gras-Champel V, Decocq G, Masson H, Andrejak M. Angioedema associated with the use of dihydropyridines. *Therapie* 1999;54:64-5.
- [17] Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, Pelaez A. Amiodarone-induced angioedema. *Allergy* 2000;55:1199-200.
- [18] Cooney C, Nagy A. Angio-oedema associated with risperidone. *BMJ* 1995;311:1204.
- [19] Mithani H, Hurwitz TA. Paroxetine-induced angioedema and tongue swelling. *J Clin Psychiatry* 1996;57:486.
- [20] Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693-7.
- [21] Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci* 2005;99:6-38.
- [22] Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3-9.
- [23] Thaker D, Frech F, Gil M. Adverse event reporting of ACEI and ARB associated angioedema. *Am J Hypertens* 2005;18(5 suppl 1):A116.
- [24] Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997;23:793-6.
- [25] Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre Dand Nussberger J. Angioedema due to angiotensin: converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;44:21-5.
- [26] Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and a algorithm for airway management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 834.
- [27] Cohen EG, Soliman AM. Changing trends in angioedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:701-6.
- [28] Gainer JV, Nadeau JH, Ryder D, Brown NJ. Increased sensitivity to bradykinin among African Americans. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):283-7.
- [29] Sigler C, Annis K, Cooper K, Haber H, Van deCarr S. Examination of baseline levels of carboxypeptidase N complement components as potential predictors of angioedema associated with the use of an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Arch Dermatol* 1997;133(8):972-5.
- [30] Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(1): 232-7.
- [31] Blais Jr. C, Rouleau JL, Brown NJ, Lepage Y, Spence D, Munoz C, et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunopharmacology* 1999;43(2-3):293-302.
- [32] Duan QL, Nikpoor B, Dube MP, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77(4):617-26.
- [33] Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angioedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002;359(9323):2088-9.
- [34] Mathews KP, Pan PM, Gardner NJ, Hugli TE. Familial carboxypeptidase N deficiency. *Ann Intern Med* 1980;93(3):443-5.
- [35] Borazan A, Ustun H, Yilmaz A. Angioedema induced by angiotensin II blocker telmisartan. *Allergy* 2003;58(5):454.
- [36] Irons BK, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):1024-7.
- [37] Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.
- [38] Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
- [39] Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity program investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005;112(1):48-53.
- [40] Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angio-neurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998;158(18):2063-5.
- [41] Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):526-8.
- [42] Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy* 2002;22(9):1173-5.
- [43] Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation* 2005;111(3):315-20.
- [44] Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998;31(1 Pt 2):349-55.
- [45] Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, Carey RM. Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT2) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(11):6506-10.
- [46] Tan Y, Hutchison FN, Jaffa AA, et al. Mechanisms of angiotensin II-induced expression of B2 kinin receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(3):H926-H932.