



Chapitre 15

Angioédèmes bradykiniques et médecine d'urgence

N. JAVAUD^{1,3}, F. ADNET^{1,3}, O. FAIN²

Points essentiels

- Les angioédèmes (AE) bradykiniques font partie du groupe des AE non allergiques, non histaminiques.
- Les AE sont héréditaires, maladie génétique rare ou acquis, principalement secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- Le risque vital est engagé en cas d'atteinte laryngé.
- Une première crise d'AE ou une atteinte laryngée est pourvoyeur de consultations en urgence, indépendamment du type d'AE (héréditaire ou acquis).
- Le traitement en urgence comprend l'administration de traitements spécifiques (concentrés de C1 inhibiteur ou icatibant) devant l'inefficacité des corticoïdes, des antihistaminiques et de l'adrénaline.
- Tous les patients doivent être adressés à un centre de référence afin d'être explorés, éduqués.
- Le lien entre urgentistes et médecins référents du CRéAk doit se développer afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

¹Service des Urgences et

²Service de Médecine Interne, Centre de Référence associé sur les angioédèmes à kinines (CRéAk), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Jean-Verdier, Groupe hospitalier, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, 93140 Bondy, France.

³SAMU-SMUR 93, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Groupe hospitalier, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris 13, 93000 Bobigny, France.

Correspondance : Nicolas Javaud, MD, MPH – Service des Urgences, Hôpital Jean-Verdier, Centre de Référence associé sur les angioédèmes à kinines (CRéAk) – Assistance Publique, Hôpitaux de Paris – Hôpital Jean Verdier, Groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires, Paris Seine-Saint-Denis, Université Paris, 13, avenue du 14 Juillet, 93143 Bondy Cedex, France.
Tél. : 33 (0)1 48 02 65 34 – Fax : 33 1 48 02 63 61.
E-mail : nicolas.javaud@jvr.aphp.fr

Les angioœdèmes (AE) bradykiniques (BK) sont caractérisés par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux localisés et transitoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, du fait de l'atteinte laryngée (1, 3). Cette complication aiguë est souvent confondue à tort avec l'AE d'origine allergique et peut faire errer le diagnostic et la prise en charge spécifique. Les AE BK sont peu ou pas prurigineux sans urticaire et ne s'accompagnent pas de fièvre. Ils s'opposent aux AE histaminiques par leur physiopathologie et par leur prise en charge thérapeutique spécifiques. Les formes héréditaires sont de type I, II et III (4). Les formes acquises sont médicamenteuses, AE secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (5) ou par déficit acquis en C1 inhibiteur (C1 Inh). Le risque de décès est de 25 % en l'absence de traitement spécifique urgent (6). Les autres atteintes graves sont les **crises douloureuses abdominales** responsables d'un **syndrome sub-occlusif** voire plus rarement d'un **choc hypovolémique** (7, 8). Aucun examen biologique en urgence ne permet d'affirmer le diagnostic. Le dosage de la bradykinine n'est pas réalisable en pratique courante. L'exploration du complément et le dosage du C1 Inh peuvent être réalisés à distance. Le traitement des crises graves (atteinte laryngée, de la face et crise douloureuse abdominale avec EVA > 5) comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques, icatibants ou concentrés de C1 Inh (4, 9, 10).

1. Angioœdème aux IEC

L'incidence des AE sous IEC varie de 0,2 à 0,7 % après l'instauration du traitement (11-13). Le risque d'AE sous sartans est moindre (0,25 %), mais 10 % des patients qui ont présenté un AE sous IEC font des AE sous sartans (14). Compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus en France (six millions dont 29 % traités par IEC) (15), de diabétiques (trois millions dont 62 % sous IEC ou sartans) (16) et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus en France (17), le nombre de cas potentiels d'AE sous IEC n'est pas négligeable. Le nombre de cas d'AE sous IEC a augmenté dans une étude observationnelle rétrospective sur 5 ans aux États-Unis. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 passages (18). Le risque d'AE aux IEC est majoré chez les sujets noirs (OR = 3,88) (12). Ce risque augmente également avec la prise concomitante d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (antidiabétiques oraux de la famille des gliptines), d'inhibiteurs de m-TOR (sirolimus et évérolimus) (19). Le diagnostic doit être évoqué chez tous les patients présentant un AE traités par un IEC. Dans une étude prospective observationnelle aux États-Unis, l'AE survenait dans 53 % des cas dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement. L'AE survenait après un an de traitement dans 8 % des cas. L'œdème laryngé survient chez 2 % à 59 % des patients dans les études rétrospectives récentes de patients prenant des IEC (1, 5, 1, 18, 20) (Tableau 1). Ses conséquences en termes de morbidité ne sont pas négligeables. Il peut entraîner dans de rares cas le décès. La macroglossie est un symptôme fréquent dans ces études et peut entraîner une morbidité non négligeable. Elle peut conduire à une obstruction des voies aériennes et au décès

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques des AE aux IEC

	1993-2002 Cicardi (10)	2003-2005 Banerji (20)	2003-2008 Blustein (1)	2005 Kostis (13)	2011 Roberts (21)
Patients, n	64	175	50	86	91
Âge moyen	63	60	62	57	56
Sexe F/H	26/38	108/67	25/25	51/35	50/41
Œdème, n (%)					
Laryngé	6 (9)	103 (59)	9 (18)	2 (2)	4 (4)
Lèvres	–	122 (70)	26 (52)	42 (49)	23 (25)
Langue	25 (39)	91 (52)	15 (30)	19 (22)	25 (28)
Joues	55 (86)	35 (20)	6 (12)	45 (52)	20 (22)
Orientation après urgences, n (%)					
Réanimation	–	19 (11)	2 (4)	–	28 (31)
Hospitalisation	–	21 (12)	5 (10)	–	28 (31)
UHCD	–	33 (19)	–	–	32 (35)
Domicile	–	102 (58)	43 (86)	–	3 (3)
Intubation, n (%)	1 (2)	10 (6)	–	–	4 (4)
Trachéotomie, n (%)	–	2 (1)	–	–	0
Décès, n	–	0		0	1 (1)

comme cela a été rapporté dans une série autopsique de sept patients décédés par œdème majeur isolé de la langue sans œdème laryngé associé (21).

2. Angioœdème héréditaire (AEH)

L'AEH est une maladie **rare**. On estime le **nombre de personnes atteintes à 1 000 en France**. L'âge moyen de début des symptômes est de 8 à 12 ans. Le retard diagnostique moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est de plus de 10 ans (22).

Cette maladie génétique est transmise sur le mode autosomique dominant. Toutefois, elle est due dans 20 à 25 % des cas à une mutation spontanée chez des personnes sans antécédent familial. Les AOH type I et II résultent d'une mutation du gène codant pour le C1 inhibiteur (gène SERPIN G1) situé sur le chromosome 1110. Les AOH de type III sont parfois (15 à 20 % des cas) associés à une mutation du gène codant pour le facteur Hageman (Facteur XII) (23). L'AOH de type I (85 % des formes héréditaires) est caractérisé par une diminution du C1 inhibiteur et de son activité fonctionnelle. Dans le type II (15-20 % des formes héréditaires), seule l'activité fonctionnelle est abaissée (10). L'AEH de type III présente des valeurs normales de C1 inhibiteur avec parfois une baisse de l'activité

fonctionnelle sous œstrogènes ou lors de la grossesse (24). L'augmentation de l'activité kininogénase au cours des 3 formes d'AOH aboutit à la synthèse accrue de bradykinine, médiateur principal de l'augmentation de la perméabilité capillaire et donc des œdèmes.

Le diagnostic doit être évoqué chez les patients présentant des œdèmes périphériques ou des douleurs abdominales récidivantes en l'absence d'urticaire, dans un contexte familial ou non (25 % des patients ont une mutation de novo). L'exploration du complément peut mettre en évidence un abaissement du C4. Le dosage du C1 inhibiteur et de son activité fonctionnelle confirme le diagnostic et permet de différencier les types I des types II. Le diagnostic de l'AEH de type III est plus difficile, basé sur une baisse de l'activité fonctionnelle du C1 inh sous œstrogènes ou pendant les grossesses. Il est confirmé par une mutation du gène qui code le facteur 12 mais elle n'est présente que dans 15 à 20 % des cas (25).

La gravité des crises est très variable, même au sein d'une même famille. Un traumatisme, une infection, une extraction dentaire, un stress peuvent déclencher une crise aiguë d'AE. Le déficit en C1 inh n'augmente pas le risque de réaction allergique aux médicaments. Les traitements contre-indiqués chez les patients aux antécédents d'AEH sont les œstrogènes, les IEC et les sartans car ils peuvent déclencher des crises aiguës (4). Souvent, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé (26).

L'œdème laryngé survient rarement par rapport aux crises douloureuses abdominales (ratio 1 : 54). Il touchait 61 (50 %) des 123 patients de l'étude de Bork pendant les cinq années de suivi (2). Dans cette étude, 10 % des patients présentaient une détresse respiratoire qui aboutissait à une intubation orotrachéale chez deux patients et à une cricothyroïdotomie chez les quatre autres patients. Un patient était décédé par asphyxie (2). Toutefois, la mortalité par asphyxie chez les patients AEH est élevée. Elle survenait chez 70 (33 %) des 214 patients décédés dans une étude récente de 728 patients atteints d'AEH27. Les crises abdominales par syndrome subocclusif associent douleurs abdominales, nausées et vomissements. Les crises douloureuses, parfois d'allure pseudo-chirurgicale, durent 48 à 72 heures. Une ascite peut survenir et être associée plus rarement à un état de choc hypovolémique (8). Elles sont fréquentes. Dans une étude prospective de 1 085 crises aiguës d'AO héréditaire, 69 % étaient abdominales. Les crises touchaient la face dans 5 % des crises et le larynx dans 4 % des crises (28). L'atteinte de la face et de la langue évolue dans 30 % des cas vers un œdème laryngé si elles ne sont pas traitées. Elle est responsable d'un impact socio-économique non négligeable compte tenu du caractère déformant de l'œdème. Les crises aiguës bénignes concernent les œdèmes des extrémités ainsi que les organes génitaux externes.

Outre le problème médical aigu nécessitant un traitement spécifique en urgence, les crises aiguës d'AEH ont un coût économique significatif. Une étude récente aux USA a évalué le poids économique des crises aiguës d'AEH ainsi que celui du management à long terme. Dans cette étude sur 457 patients, le besoin fréquent d'intervention médicale lié aux crises aiguës était coûteux et l'interruption des activités quotidiennes conduisait à l'augmentation des coûts indirects.

3. AE par déficit acquis en C1-INH

Ils sont exceptionnels. Les AE par déficit acquis se différencient des AEH par une baisse du C1q. Les AO type II s'observent au cours des gammopathies monoclonales ou des hémopathies lymphoïdes. Ils sont secondaires à une production d'anticorps anti-C1 INH par la prolifération monoclonale. Les AE types I sont associés à des syndromes lymphoprolifératifs B ou des maladies auto-immunes (29). Ils sont dus à une consommation excessive du C1 INH par les cellules lymphoïdes. La symptomatologie est identique à celle rencontrée au cours des formes héréditaires.

4. Impact aux urgences

La connaissance des angiœdèmes (AE) bradykiniques et de leurs traitements par les médecins urgentistes est déterminante dans la prise en charge des patients atteints d'AE. Le lien entre urgentistes et médecins référents des Centres de Références pour les Angiœdèmes à kinines (CRéAk) doit se développer afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

En effet, les AE bradykiniques, qu'ils soient héréditaires ou acquis secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sont pourvoyeurs de consultations aux urgences. Une étude récente a montré qu'un premier épisode d'AE et l'atteinte laryngée étaient associés à une consultation en urgence, indépendamment du type d'AE (héréditaire ou acquis) (30).

Le diagnostic d'angiœdème bradykinique doit être évoqué :

- devant un œdème de la face, localisé et transitoire, une dyspnée laryngée ou un syndrome douloureux abdominal d'apparition brutale, éventuellement récidivant ;
- devant un œdème sans urticaire ni prurit ;
- en cas d'inefficacité du traitement corticoïde et antihistaminique ;
- une histoire familiale d'œdème évoquera une forme héréditaire ;
- un traitement par IEC ou sartans évoquera une forme acquise médicamenteuse.

5. Traitement

5.1. AE aux IEC

Le traitement en urgence des formes graves (laryngées, atteintes extensives de la face et abdominales avec EVA > 5) comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces (10). Bien que les études soient limitées, l'efficacité thérapeutique de l'icatibant, avec un début d'amélioration des symptômes à 50 minutes, a été rapportée (31). L'icatibant (Firazyr®) est un décapeptide de synthèse, antagoniste

spécifique des récepteurs B2 de la bradykinine. Il s'administre par voie sous-cutanée à la posologie de 30 mg (3 mL). Sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures. Des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 minutes à 4 heures respectivement.

Le concentré de C1 inhibiteur (Bérinert®) a également été utilisé avec succès avec un début de régression des symptômes en 30 minutes (32, 33). Le concentré de C1 inhibiteur (Bérinert®) est un produit dérivé du sang. Il s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 20 UI/kg. Son délai d'action moyen est de 30 minutes. Sa demi-vie est de l'ordre de 36 heures. Des réactions anaphylactiques peu nombreuses ont été décrites dues à des injections trop rapides. Il existe par ailleurs un risque de transmission virale théorique mais aucun cas n'a été décrit à ce jour.

Le traitement prophylactique comprend l'éviction des IEC. La survenue d'un AE sous IEC contre-indique la classe thérapeutique (34). Un contact rapide avec le spécialiste qui a prescrit l'IEC permettra de trouver la meilleure alternative thérapeutique. Il est recommandé d'éviter de prescrire un sartan étant donné le risque de réaction croisée dans 10 % des cas (14). Le patient devra être orienté rapidement vers un centre de référence du CRéAk pour la poursuite de la prise en charge (34).

5.2. AEH

Le traitement en urgence comprend l'administration, le plus tôt possible de traitements spécifiques puisque les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces (10).

Les traitements spécifiques des crises graves (laryngées, atteintes extensive de la face et abdominales avec EVA > 5) sont : l'icatibant (Firazyr®) et les concentrés de C1 inhibiteur (Bérinert®, Cynrize® et Ruconest®) (4).

L'icatibant est utilisable dans les crises aiguës d'AOH par déficit en C1 inhibiteur (type I et II) sauf chez l'enfant ou la femme enceinte. Deux études randomisées, prospectives, en double aveugle, ont évalué l'efficacité de l'icatibant chez des patients aux antécédents d'angioœdème héréditaire présentant une crise aiguë abdominale ou cutanée. Le temps médian de soulagement des symptômes était amélioré avec l'icatibant (35). L'icatibant pourrait être bénéfique dans les AOH de type III (25).

Le concentré de C1 inhibiteur (Bérinert®) est efficace dans le traitement et la prévention des crises aiguës d'AOH par déficit en C1 inhibiteur type I et II. Il est utilisable chez l'enfant, la femme enceinte et en prophylaxie. D'autres concentrés de C1 INH sont ou seront disponibles prochainement mais ont été utilisés uniquement dans les crises aiguës graves d'AEH (Ruconest® et Cinryse®).

Le traitement des formes modérées (membres, extrémités, scrotum) comprend l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®). Il s'agit d'un agent antifibrinolytique contre-indiqué en présence d'antécédent de thrombose artérielle ou veineuse. Il

s'administre par voie veineuse ou orale à la posologie de 1 gramme toutes les 4 heures pendant 48 heures (25).

Le traitement de fond fait appel à l'acide tranexamique en continu (1 à 3 gr/j), dont l'efficacité est surtout nette dans les AO de type III et au danazol : androgène qui stimule la synthèse hépatique du C1 inhibiteur. Cependant, le danazol à fortes doses entraîne une virilisation et est hépatotoxique. La dose minimale efficace doit être recherchée (200 mg/j à 200 mg 2 fois par semaine) (25). Un traitement prophylactique est indispensable avant tout geste pouvant induire une crise grave, notamment les soins dentaires et les interventions chirurgicales. Il peut faire appel à l'acide tranexamique ou au danazol dans les procédures à faible risque et les interventions programmés. Il nécessite du concentré de C1 inhibiteur à injecter 1 heure avant lorsque le risque est important (25).

5.3. AE par déficit acquis en C1 INH

Les crises aiguës nécessitent un traitement par concentré de C1 INH mais certains patients peuvent devenir progressivement résistants ou nécessiter des doses plus élevées (29, 36). L'icatibant a été utilisé avec succès dans les déficits acquis en C1 inhibiteur (37). L'acide tranexamique est plus efficace en prophylaxie que le danazol mais l'efficacité à long terme est limitée. Le traitement de la maladie associée, le plus souvent une gammopathie monoclonale ou un syndrome lymphoprolifératif, peut aider à contrôler les crises d'angioœdème. En cas de lymphome, une chimiothérapie ou une splénectomie pour lymphome splénique a pu permettre de contrôler les crises aiguës d'angioœdème. Cependant, une gammopathie monoclonale ou un syndrome lymphoprolifératif ne nécessite pas toujours de traitement. Les corticoïdes ont pu être utilisés mais sont fréquemment inefficaces et responsables d'effets indésirables. Le cyclophosphamide peut être efficace, de même que le rituximab (29).

6. Conclusion

Le diagnostic des AE bradykiniques, héréditaires ou secondaires à un traitement IEC est un préalable à leur traitement spécifique, qui doit être délivré le plus tôt possible. Un œdème de la face d'apparition brutale, localisé, transitoire, récidivant, sans fièvre, sans prurit ainsi que des douleurs abdominales itératives doivent faire évoquer le diagnostic. L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux d'AO évoquant une forme héréditaire et une prise d'IEC évoquant une forme iatrogène médicamenteuse.

Le traitement en urgence est spécifique. L'accès rapide au traitement doit être favorisé par la mise en relation avec un centre de référence (CREAK) qui améliore également la prise en charge diagnostique. Une collaboration entre le SAMU, les services d'urgence du département et le service référent du CRÉAk permettra une prise en charge optimale.

Figure 1a – Angioedème de la face avant traitement spécifique.



Figure 1b – Angioedème de la face 4 heures après administration du traitement spécifique.

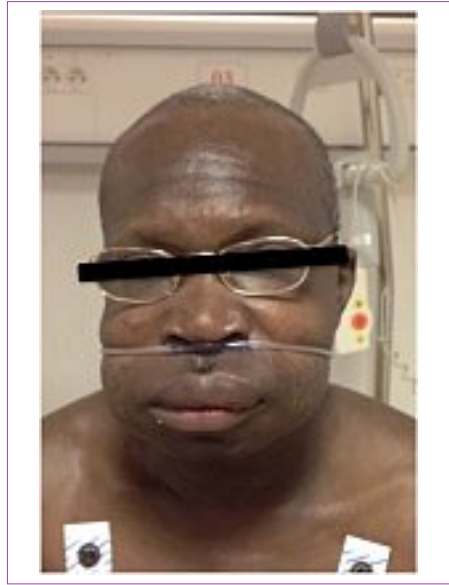


Figure 2 – Prise en charge d'une crise aiguë d'AO bradykinique.

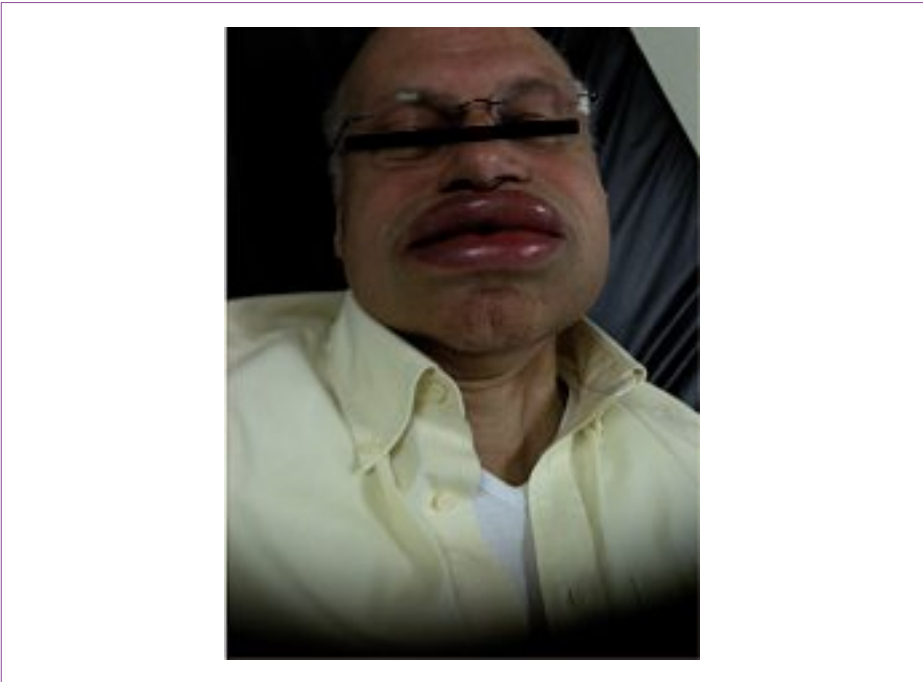
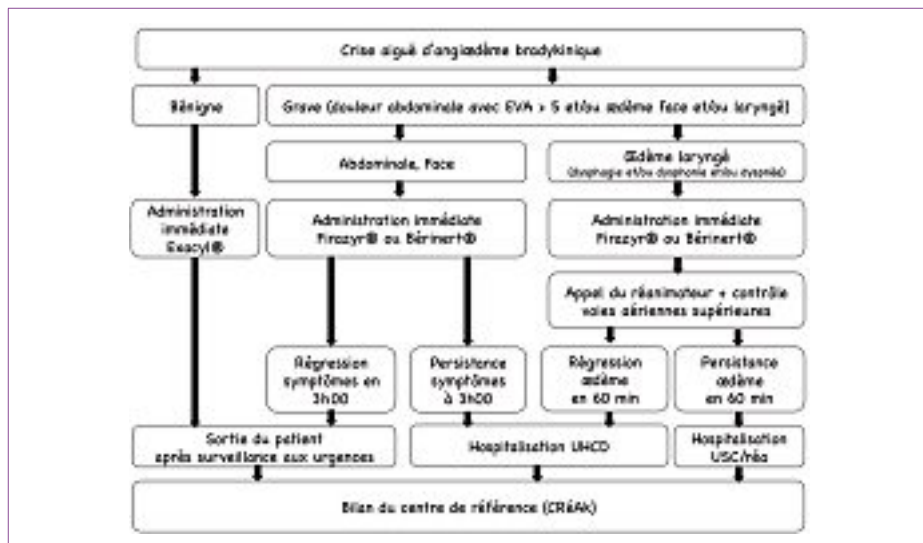


Figure 3 – Prise en charge d’une crise aiguë d’AO bradykinique.



Références

1. Banerji A., Clark S., Blanda M., LoVecchio F., Snyder Bv, Camargo C.A. Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008 ; 100 : 327-32.
2. Bork K., Hardt J., Schicketanz K.H., Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1229-35.
3. Fremeaux-Bacchi V., Guinépain M.T., Cacoub P., Dragon-Durey M.A., Mouthon L., Blouin J. *et al.* Prevalence of monoclonal gammopathy in patients presenting with acquired angioedema type 2. *Am J Med*, 2002 ; 113 : 194-9.
4. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K., Longhurst H.J., Zuraw B. *et al.* International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010 ; 6 : 24.
5. Cicardi M., Zingale L.C., Bergamaschini L., Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*, 2004 ; 164 : 910-3.
6. Bork K., Siedlecki K., Bosch S., Schopf R.E., Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*, 2000 ; 75 : 349-54.
7. Bork K., Staubach P., Eckardt A.J., Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*, 2006 ; 101 : 619-27.
8. Guichon C., Floccard B., Coppere B., Hautin E., Bages-Limoges F., Rouviere O. *et al.* One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med*, 2011 ; 37 : 1227-8.

9. Cicardi M., Bork K., Caballero T., Craig T., Li H.H., Longhurst H. *et al.* Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 2012 ; 67 : 147-57.
10. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1027-36.
11. Kostis J.B., Kim H.J., Rusnak J., Casale T., Kaplan A., Corren J. *et al.* Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 1637-42.
12. Miller D.R., Oliveria S.A., Berlowitz D.R., Fincke B.G., Stang P., Lillienfeld D.E. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*, 2008 ; 51 : 1624-30.
13. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A.P. *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1893-906.
14. Haymore B.R., Yoon J., Mikita C.P., Klote M.M., DeZee K.J. 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 : 495-9.
15. Samson S. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés. Points de repère, 2007 ; ??? : 1-8.
16. Ricci P. B.P., Weill A., Simon D., Tuppin P., Ricordeau P., Allemand H. Treated diabetes: which trends between 2000 and 2009 in France? *Bull Epidemiol Hebd*, 2010 ; 42-43 : 425-31.
17. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., Arveiler D., Rajakangas A.M., Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 1994 ; 90 : 583-612.
18. Bluestein H.M., Hoover T.A., Banerji A.S., Camargo C.A., Jr., Reshef A., Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009 ; 103 : 502-7.
19. Duerr M., Glander P., Diekmann F., Dragun D., Neumayer H.H., 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 : 703-8.
20. Roberts J.R., Lee J.J., Marthers D.A. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol*, 2012 ; 109 : 774-5.
21. Dean D.E., Schultz D.L., Powers R.H. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci*, 2001 ; 46 : 1239-43.
22. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*, 2012 ; 379 : 474-81.
23. Cichon S., Martin L., Hennies H.C., Muller F., Van Driessche K., Karpushova A. *et al.* Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, 2006 ; 79 : 1098-104.
24. Vitrat-Hincky V., Gompel A., Dumestre-Perard C., Boccon-Gibod I., Drouet C., Cesbron J.Y. *et al.* Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*, 2010 ; 65 : 1331-6.
25. Bork K. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2010 ; 6 : 15.

26. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*, 2003 ; 134 : 1088-94.
27. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2012.
28. Craig T.J., Bewtra A.K., Bahna S.L., Hurewitz D., Schneider L.C., Levy R.J. *et al.* C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the IMPACT2 study. *Allergy*, 2011 ; 66 : 1604-11.
29. Branellec A., Bouillet L., Javaud N., Mekinian A., Boccon-Gibod I., Blanchard-Delau-nay C. *et al.* Acquired C1-Inhibitor Deficiency: 7 Patients Treated with Rituximab. *J Clin Immunol*, 2012.
30. Javaud N., Karami A., Stirnemann J., Pilot F., Branellec A., Boubaya M. *et al.* Bradyki-nin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *The American journal of emergency medicine*, 2013 ; 31 : 124-9.
31. Bas M., Greve J., Stelter K., Bier H., Stark T., Hoffmann T.K. *et al.* Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Case Series. *Annals of Emergency Medicine*, 2010 ; 56 : 278-82.
32. Gelee B., Michel P., Haas R., Boishardy F. [Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concen-trate]. *Rev Med Interne*, 2008 ; 29 : 516-9.
33. Nielsen E.W., Gramstad S. Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006 ; 50 : 120-2.
34. Nosbaum A., Bouillet L., Floccard B., Javaud N., Launay D., Boccon-Gibod I. *et al.* [Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*, 2013 ; 34 : 209-13.
35. Cicardi M., Banerji A., Bracho F., Malbran A., Rosenkranz B., Riedl M. *et al.* Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*, 2010 ; 363 : 532-41.
36. Cicardi M., Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2010 ; 6 : 14.
37. Bright P., Dempster J., Longhurst H. Successful treatment of acquired C1 inhibitor deficiency with icatibant. *Clin Exp Dermatol*, 2010 ; 35 : 553-4.