



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT / Dossier thématique: *ANGICEDÈME*

## Prise en charge en urgence des angioédèmes bradykiniques<sup>☆,☆☆</sup>



*Emergency management of bradykinin-mediated angioedema*

**Bernard Floccard<sup>1,\*</sup>, Nicolas Javaud<sup>2</sup>,  
Jullien Crozon<sup>1</sup>, Thomas Rimmelé<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Hospices civils de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, centre de référence multisites des angioédèmes bradykiniques, département d'anesthésie-réanimation, 69437 Lyon, France

<sup>2</sup> Assistance Publique–hôpitaux de Paris, groupe hospitalier hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis, hôpital Jean-Verdier, centre de référence multisites des angioédèmes bradykiniques, service des urgences et SAMU-SMUR 93, 93140 Bondy, France

Disponible sur Internet le 26 mars 2015

**Points essentiels** En urgence, le diagnostic d'angioédème bradykinique est difficile et repose uniquement sur la clinique.

L'évolution est totalement imprévisible avec un risque de décès par asphyxie.

Le piège à éviter est la sous-estimation de la gravité de la crise.

Toute localisation au-dessus des épaules peut engager le pronostic vital et doit être prise en charge rapidement.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Key points** In the emergency setting, the diagnosis of bradykinin-mediated angioedema is based exclusively on history and physical examination.

Severe attacks must be identified because the evolution is unpredictable with a risk of life-threatening airway obstruction.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence de cet article mais la référence de sa première parution : *La Presse médicale* (2015) 44, 70-77; DOI de l'article : [doi:10.1016/j.lpm.2014.09.012](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.012).

<sup>☆☆</sup> Cet article appartient à la série « Urgences et réanimation ».

\* Bernard Floccard, Hospices civils de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, centre de référence multisites des angioédèmes bradykiniques, département d'anesthésie-réanimation, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France.

Adresse e-mail : [bernard.floccard@chu-lyon.fr](mailto:bernard.floccard@chu-lyon.fr) (B. Floccard).

Underestimate the severity of the attack is a management pitfall to avoid.

All attack under the shoulders should be considered as severe and must benefit from early specific treatment.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

La connaissance des angioœdèmes bradykiniques (AE) et de leur traitement par les urgentistes est déterminante pour la prise en charge d'une crise. En effet, l'absence ou le retard de diagnostic et de traitement spécifique peuvent mettre en jeu le pronostic vital à court terme. Ce diagnostic est d'autant plus difficile que la maladie est rare et méconnue des médecins [1–3] (*encadré 1*).

L'incidence des angioœdèmes est en augmentation constante depuis 10 ans, responsables de 15 000 à 30 000 consultations par an dans les services d'urgence américains dont 30% seraient secondaires à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [4–6]. Une hospitalisation est nécessaire dans 11 à 18% des cas [7,8]. Environ 75% des patients ayant un AE auront au cours de la vie une crise pouvant mettre en jeu leur pronostic vital [1]. Seulement 25% des patients ayant une crise sévère d'AE reçoivent un traitement adapté aux urgences [8].

## Arrivée aux urgences

Les patients se présentant aux urgences avec un diagnostic d'AE déjà connu sont une minorité. Ils devraient être porteurs d'une carte et avoir avec eux leur traitement d'urgence [9–13]. Dans la majorité des cas, les patients consultent aux urgences pour une première crise d'AE ou ont déjà fait des crises sans que le diagnostic n'ait été porté [8].

À l'arrivée du patient, l'infirmière d'accueil recherche si l'angioœdème est localisé au-dessus des épaules ou s'il existe des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures [10–13]. Dans ce cas, le patient sera immédiatement dirigé vers la salle d'accueil des urgences vitales, activée selon les protocoles locaux [13]. Le patient est mis en position assise avec de l'oxygène. Un monitoring des paramètres

### Encadré 1 : L'anticipation doit sous-tendre toute la prise en charge

Bien que la maladie soit rare, chaque service d'urgence et chaque médecin peut être amené un jour à prendre en charge une crise d'angioœdème en raison de l'augmentation de l'incidence liée essentiellement aux AE associés aux IEC.

Du fait de l'évolution imprévisible de celle-ci, chaque service d'urgence doit anticiper en :

- diffusant les algorithmes de diagnostic et les protocoles de prise en charge ;
- réfléchir au meilleur moyen de disposer localement des molécules spécifiques.

vitaux est installé et une voie veineuse périphérique posée. Le traitement d'urgence est débuté immédiatement selon l'algorithme de la *figure 1*. Dans le même temps, il faut rechercher des antécédents familiaux d'œdème (orientant vers une forme héréditaire) et personnels, la prise de médicaments (orientant vers une forme médicamenteuse) et l'existence de facteurs déclenchant [10,11,13].

## Physiopathologie

La bradykinine est le médiateur-clef des crises. Elle est libérée suite à l'activation d'une cascade de protéases de la voie kallikréine-kinine activée par le facteur XII. Tout stress vasculaire peut activer en excès la phase contact de la coagulation, libérant une grande quantité de bradykinine [1]. Celle-ci se fixe alors sur des récepteurs vasculaires B2 constitutifs et spécifiques, ouvrant les jonctions intercellulaires et produisant une augmentation de perméabilité vasculaire avec une fuite liquidienne interstitielle et un œdème [1,4,12,14]. L'œdème, selon sa localisation, sera responsable de la symptomatologie. La bradykinine est dégradée par trois enzymes, dont l'activité est appelée activité kininase : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'aminopeptidase P et la carboxypeptidase. La bradykinine peut être augmentée par deux mécanismes : une augmentation de sa production (augmentation de l'activité kininogénase) ou une diminution de sa dégradation (baisse de l'activité kininase).

Le médiateur de l'angioœdème bradykinique est différent de celui de l'angioœdème histaminique où le médiateur est l'histamine, responsable d'une vasodilatation et d'un œdème. L'angioœdème bradykinique ne répondra donc pas aux traitements antihistaminiques et devra être traité par des molécules spécifiques. Par des modes d'action différents, ces molécules produiront une diminution de la bradykinine et une fermeture des jonctions intercellulaires. Il est important de souligner que ces molécules ne réabsorbant pas le liquide interstitiel ayant diffusé, la diminution de l'œdème se fera par réabsorption naturelle, nécessitant donc un délai.

## Diagnostic en urgence

En urgence, le diagnostic est uniquement clinique, la biologie spécifique n'étant pas disponible. La démarche doit être rigoureuse pour différencier les angioœdèmes histaminiques des AE bradykiniques, car ils ne répondent pas au même traitement [1,10,12].

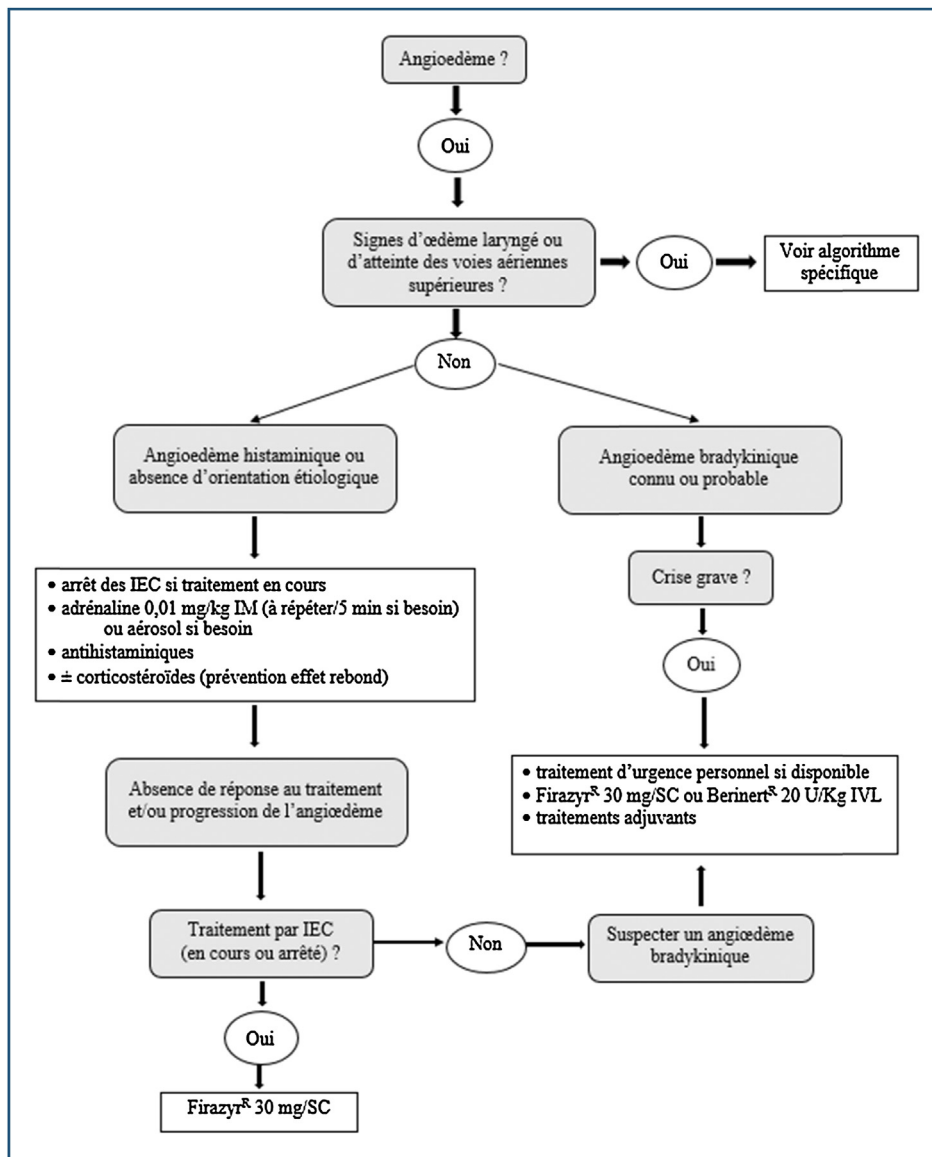


Figure 1. Algorithme de prise en charge d'un angioedème à l'arrivée aux urgences

Souvent précédés de prodromes à type de picotement, les œdèmes peuvent se situer à n'importe quel endroit de la peau et/ou des muqueuses, donnant des signes appelés crises. Ils peuvent toucher les extrémités, les organes génitaux externes, le tube digestif, la face, l'oropharynx et le larynx. Les signes cliniques sont fonction de la topographie des œdèmes, isolés ou associés [1]. Le diagnostic d'un AE à bradykinine et l'évaluation de la gravité de la crise se fait par une approche étape par étape [1,11,14,15] (figure 2). Le piège à éviter est la sous-estimation de la gravité de la crise (figure 3).

### S'agit-il d'un angioedème ?

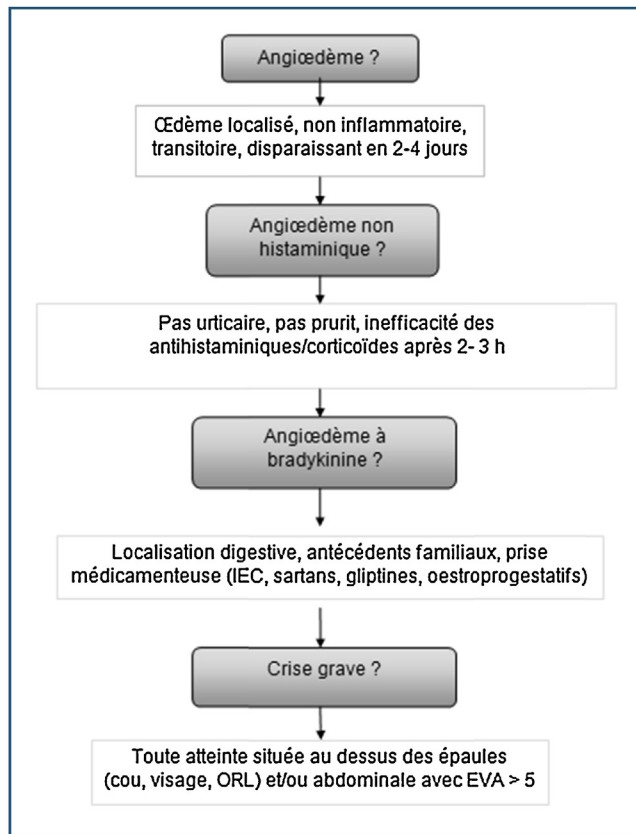
L'œdème est blanc, mou, localisé, transitoire, disparaissant en 2 à 4 jours sans séquelles, récurrent.

### S'agit-il d'un angioedème non histaminique ?

À la différence de l'AE histaminique, il n'y a pas de prurit ni d'urticaire. Le traitement par antihistaminique et/ou corticoïde bien conduit est un échec car l'œdème persiste au-delà de 3 heures.

### S'agit-il d'un angioedème bradykinique ?

La localisation digestive, associée ou prédominante, est fréquemment observée (93% des patients souffrant d'AE héréditaire ont une atteinte digestive au cours de la vie). L'interrogatoire peut aussi retrouver des antécédents familiaux d'épisodes d'œdèmes récurrents ou de décès asphyxiques (orientant vers un AE héréditaire) ainsi que des prises médicamenteuses (IEC, sartans, gliptines associés aux



**Figure 2.** Algorithme de diagnostic d'un angioœdème à bradykinine

IEC, œstroprogestatifs). Enfin, dans 50% des cas, un facteur déclenchant peut être retenu : traumatisme même minime, soins dentaires, infection, stress.

### S'agit-il d'une crise engageant le pronostic vital ?

#### Localisation au-dessus des épaules

Toute localisation d'un œdème au-dessus des épaules (cou, visage, oropharynx, larynx) peut engager le pronostic vital. En effet, l'évolution est imprévisible, pouvant aboutir à une asphyxie mortelle en 30 minutes par œdème laryngé et/ou obstruction des voies aériennes [16]. Il ne faut pas attendre l'apparition de signes de détresse respiratoire ou d'une désaturation pour traiter le patient [9–13,17]. Ainsi, un œdème laryngé mortel est précédé d'une atteinte de la face dans 50% des cas [16].

#### Œdème laryngé et/ou obstruction des voies aériennes supérieures

Bien qu'assez rare puisqu'il représente seulement 2% de l'ensemble des crises, c'est la complication majeure qui fait toute la gravité de la maladie avec une mortalité de 25 à 30% en l'absence de traitement spécifique. L'évolution se fait généralement sur plusieurs heures (moyenne 8,3 heures), mais peut être fulgurante en moins de 20 minutes [16]. À partir d'une étude rétrospective multicentrique des patients décédés d'une atteinte des voies aériennes supérieures,

il est possible de décrire une évolution en 3 phases, avec toutes les limites que ce type d'étude implique [18]. Il nous semble important d'identifier précisément ces phases pour adapter le traitement.

La phase des signes locaux (phase 1) débute avec les premiers signes locaux et va jusqu'à l'apparition de la dyspnée. La durée de cette phase est habituellement de quelques heures (moyenne 3,7 heures, extrêmes 0 minute à 11 heures). Cependant, cette phase peut être absente chez 17% des patients qui décéderont d'asphyxie. À ce stade, le patient ressent une sensation de boule dans la gorge, une altération de la voix avec l'apparition d'une dysphagie, une impossibilité de prononcer le phonème « i » et une hypersialorrhée.

La phase des signes respiratoires (phase 2) s'étend de l'apparition de la dyspnée à la perte de conscience. La durée de cette phase est très courte (moyenne 10 minutes, extrêmes 2 minutes à 4 heures). Le patient présente un tableau de détresse respiratoire aiguë progressive avec dyspnée croissante, tirage avec mise en jeu des muscles respiratoires accessoires et désaturation.

La phase de la perte de connaissance (phase 3) débute avec la perte de conscience et va jusqu'à l'asystolie qui survient rapidement (moyenne 9 minutes, extrêmes 2 à 20 minutes).

Là encore, le diagnostic est uniquement clinique, seule une nasofibroscopie pourrait être réalisée [17]. Cependant, le danger des explorations instrumentales est de majorer l'œdème, alors que les constatations anatomiques ne permettront pas de prédire le risque d'obstruction des voies aériennes supérieures [1,11,12].

### Crises abdominales

Le tableau clinique comporte des douleurs abdominales diffuses, parfois très violentes, un météorisme, avec des nausées, vomissements et diarrhée. Le tableau peut être brutal et intense, simulant une urgence chirurgicale. Selon les séries, de 14 à 37% des patients ont eu des laparotomies blanches. Les crises abdominales sont aussi à risque de choc hypovolémique [19,20]. Il peut exister une hémococoncentration et une leucocytose avec une CRP normale [21]. Le scanner retrouve des épanchements intra-péritonéaux, des épaissements des parois digestives avec disparition de la lumière, voire des invaginations [22]. Toutes ces anomalies radiologiques disparaissent spontanément à la fin de la crise. Dans 70% des crises abdominales, l'EVA est compris entre 8 et 10 [19]. Les crises à localisation abdominale avec une EVA > 5 sont aussi considérées comme graves en raison de la douleur [10,12,19].

### Traitement

Le médiateur étant la bradykinine, les antihistaminiques et corticoïdes sont toujours inefficaces. Ainsi, devant un traitement antihistaminique et/ou corticoïde bien conduit, si l'œdème persiste, il faut considérer que le traitement est un échec et envisager le diagnostic d'angioœdème à bradykinine (figure 1).

L'évolution étant imprévisible avec risque de décès par asphyxie, le piège à éviter est **la sous-estimation de la gravité de la crise** :

- en se basant uniquement sur l'absence de signes de détresse respiratoire et non pas sur la localisation de l'œdème. Il faut considérer que tout œdème situé au-dessus des épaules peut engager le pronostic vital, même si le patient n'a que des signes locaux.
- **en ne traitant pas une crise grave** et en attendant qu'elle guérisse seule, au prétexte que le patient n'a que des signes locaux.

**Tout œdème situé au-dessus des épaules peut engager le pronostic vital**

**Toute crise grave doit être traitée par une molécule spécifique**



Figure 3. Le piège à éviter

## Traitement des crises graves

Depuis 10 ans, de très nombreuses conférences d'experts et recommandations internationales ont été publiées pour la prise en charge des crises graves, soit en général soit spécifiquement dans les services d'urgence [9,10,12]. La seule différence notable entre ces recommandations tient dans la disponibilité locale des traitements spécifiques. Par ailleurs, aucune étude n'a comparé un traitement spécifique par rapport à un autre. Enfin, certaines recommandations américaines évoquent encore l'utilisation du plasma frais congelé en l'absence de traitements spécifiques [10,12]. Outre le risque de transmission virale et de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), cette utilisation ne peut être recommandée en raison du risque de majoration de la crise.

Toutes les crises, indépendamment de leur localisation, nécessitent un traitement spécifique dans la forme héréditaire à partir du moment où elles sont reconnues par le patient [9,10,12]. En effet, les études contrôlées ont montré que les traitements raccourcissent la durée des crises [1,9,10,12]. Dans la forme secondaire aux IEC, il n'existe pas de consensus international mais toutes les crises mettant en jeu le pronostic vital doivent aussi être traitées. Plus le traitement sera administré précocement, plus la durée de la crise sera courte [23,24].

## Traitements spécifiques

En France, quatre molécules ont une AMM pour le traitement des crises d'AE héréditaire de type I et II. Pour les patients arrivant avec leur traitement d'urgence, celui-ci leur sera administré rapidement. En dehors de ce cas, seules 2 molécules sont actuellement recommandées en urgence, quelle que soit l'étiologie de l'AE bradykinique. Il faudra administrer le plus tôt possible un des 2 traitements suivants.

### *Icatibant (Firazyr®)*

Il s'agit d'un antagoniste synthétique des récepteurs B2 de la bradykinine, présenté en seringue pré remplie de 3 mL contenant 30 mg d'icatibant (prix 1680 €). La posologie est de 30 mg en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale. L'injection peut être renouvelée à 6 heures d'intervalle (maximum 3 injections par jour). L'efficacité apparaît en 20 à 30 minutes et la demi-vie est de une à deux heures [25]. Les effets secondaires sont représentés par une douleur et une rougeur au site d'injection. Le produit n'est pas indiqué chez les enfants (pas d'études publiées) et chez les femmes enceintes. La durée de conservation est de 24 mois à température ambiante.

### *Concentré de C1 inhibiteur (Berinert®)*

Il s'agit d'un concentré de C1 inhibiteur obtenu par fractionnement plasmatique, après nanofiltration et plu-



sieurs étapes d'inactivation virale dont une pasteurisation. Présenté en flacon de 500 U (prix 740 €) à reconstituer, il s'administre par voie intraveineuse lente (5 minutes) à la posologie de 20 U/kg [26,27]. Lors de la reconstitution, le produit ne doit pas être agité. L'efficacité apparaît en 30 minutes et la demi-vie varie, en fonction de la consommation du C1 inhibiteur, peut aller jusqu'à 40 heures. La tolérance est bonne et aucune transmission virale n'a été décrite avec un recul d'utilisation de plus de 20 ans. Le produit peut être administré chez l'enfant et la femme enceinte. L'auto-administration est aussi possible. La durée de conservation est de 30 mois, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

### Délai de ré-administration

L'efficacité du traitement doit être jugée dans l'heure suivant son administration. Quel que soit le traitement spécifique utilisé, environ 10% des patients n'ont pas d'amélioration. L'inefficacité du traitement est définie par la progression de la crise, après avoir éliminé une autre étiologie ou une autre complication. Pour des raisons encore mal comprises, certains patients répondent mieux à un traitement qu'à l'autre [1]. Ainsi, au bout d'une heure, en cas d'inefficacité avérée, le Centre national de référence des angioœdèmes à kinines (CREAK) recommande de changer de molécule et de procéder à une nouvelle administration :

- si le Berinert® a été utilisé en première intention, il faut injecter 30 mg d'icatibant en sous-cutané. En l'absence d'icatibant, une nouvelle administration de 20 U/kg en IVL de Berinert® peut être faite ;
- si l'icatibant a été utilisé en première intention, il faut injecter 20 U/kg en IVL de Berinert®. En l'absence de Berinert®, il convient d'attendre 6 h entre 2 injections d'icatibant.

### Acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®)

Cet antifibrinolytique permet le contrôle de la formation de plasmine, « économisant » le C1 inhibiteur et limitant la synthèse excessive de bradykinine. La posologie est de 1 à 2 g/6 h pendant 48 heures, en intraveineux ou per os. Dans cette indication, l'utilisation se fait hors AMM. Son utilisation n'est plus recommandée actuellement dans les crises graves.

### Traitements adjuvants

Des traitements symptomatiques peuvent être nécessaires :

- dans les formes abdominales qui peuvent être très douloureuses, toutes les classes d'antalgiques, d'antispasmodiques et d'antiémétiques peuvent être utilisées ;
- en cas de collapsus secondaire à la création d'un troisième secteur, tous les solutés de remplissage vasculaire peuvent être utilisés ;
- l'aérosol d'adrénaline peut avoir une efficacité modérée sur l'œdème laryngé. Mais, en raison de la physiopathologie de l'AE à bradykinine et de son efficacité modérée, il ne doit jamais retarder l'administration du traitement spécifique.

## Traitement de l'œdème laryngé et/ou de l'obstruction des voies aériennes supérieures

L'évolution fatale est liée à un retard dans la mise en route du traitement, une absence de matériel ou de médicaments spécifiques ou encore à un défaut d'entraînement du personnel pour assurer la liberté des voies aériennes supérieures [17]. La chronologie du traitement va dépendre de la phase clinique. En raison du délai d'action des traitements spécifiques et de l'imprévisibilité de l'évolution de l'œdème sous-muqueux, il est fondamental d'anticiper et de hiérarchiser la prise en charge (figure 4).

#### Phase 1 :

- administration la plus précoce possible de Firazyr® 30 mg ou Berinert® 20 U/kg en IVL ;
- Exacyl® 1 à 2 g/6 h, uniquement en l'absence de Firazyr® ou Berinert® ;
- aérosol d'adrénaline ;
- hospitalisation dans un service disposant de matériel de réanimation et de médecins seniors présents (UHCD, USC, réanimation).

#### Phase 2 :

- même schéma que la phase 1 ;
- appel du senior de réanimation et de l'ORL ou du chirurgien ;
- préparation du matériel d'intubation et de trachéotomie chirurgicale ;
- hospitalisation en réanimation.

#### Phase 3 :

- trachéotomie chirurgicale ou cricothyroïdotomie qui seront très difficiles ;
- ne pas essayer d'intuber ;
- administration de Firazyr® ou Berinert®.

### Traitement des crises modérées

L'acide tranexamique peut être utilisé ainsi que tous les traitements adjuvants déjà décrits [1,9,10,12].

## Cas particulier du patient devant subir une intervention chirurgicale en urgence

Chez un patient dont la maladie est déjà diagnostiquée et qui doit subir une intervention chirurgicale urgente, même mineure, il est très important de réaliser une prophylaxie à court terme. En l'absence de prophylaxie, le risque de survenue d'une crise péri-opératoire est de 5 à 30% [28]. En urgence, il faut administrer du Berinert® à la posologie de 20 U/kg en intraveineuse lente, une heure avant la chirurgie.

### Conduite à tenir après la crise

Une surveillance en milieu hospitalier de 4 à 6 heures est préconisée [10,11,13]. Un retour domicile peut être envisagé à l'issue de cette surveillance, en cas de réponse favorable au traitement. Lors d'une forme menaçant le pronostic vital, le patient doit être pris en charge dans une structure possédant du matériel de réanimation et des médecins seniors

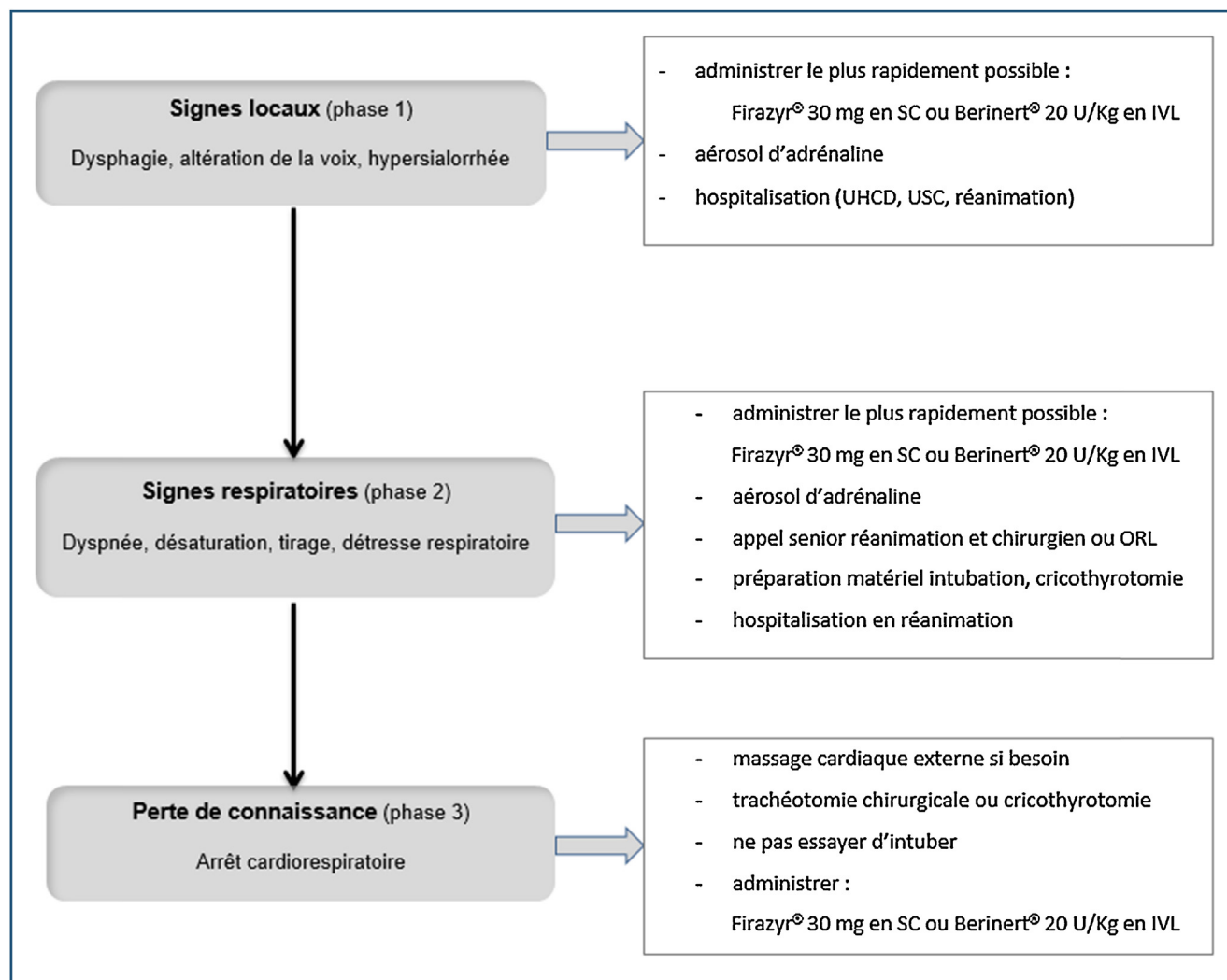


Figure 4. Prise en charge de l'atteinte respiratoire haute et/ou de l'œdème laryngé

immédiatement disponibles. Une hospitalisation en réanimation est nécessaire dans 5 à 15% des cas [16]. Avant la sortie du patient, il faut arrêter les IEC et/ou sartans et lui expliquer le risque de récurrence de l'AE malgré l'éviction du traitement ainsi que la conduite à tenir [29].

Après une crise, le patient doit être adressé à un médecin spécialiste du CREAK. Cette consultation est indispensable pour confirmer le diagnostic, rechercher des facteurs déclenchant (médicaments, infection intercurrente...), dépister d'autres cas familiaux, évaluer le risque de récurrence et la nécessité de remettre un traitement d'urgence au patient, et enfin faire de l'éducation thérapeutique [9,10,12].

### Comment obtenir les médicaments spécifiques ?

Le Firazyr® et le Berinert® ont une AMM européenne ainsi qu'un agrément aux collectivités en France (inscrits sur la liste de rétrocession). Ils sont soumis à une prescription hospitalière. La délivrance est réservée aux pharmacies des

établissements de santé. Ils sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation.

Dans l'absolu, chaque service d'urgence devrait disposer de quoi initier un traitement avec 2 doses d'icatibant et 2 doses de Berinert®. La rareté de la maladie et les particularités pharmacologiques des traitements spécifiques (prescription et délivrance hospitalières exclusives, durée de conservation, prix et mode de remboursement) obligent les hôpitaux à faire des choix stratégiques [15]. Chaque hôpital doit, en collaboration avec la pharmacie, soit constituer un stock d'urgence, ce qui est la meilleure solution mais semble irréaliste au vu des contraintes économiques, soit élaborer un protocole d'approvisionnement d'urgence puis de transfert du patient. Dans ce cas, le SAMU doit apporter le traitement spécifique, puis transférer le patient dans un centre de référence [15,30]. Dans tous les cas, il est fondamental d'anticiper en se renseignant auprès du site local du CREAK pour connaître les hôpitaux disposants de ces traitements. Une diffusion d'une liste des patients atteints de la maladie aux services d'urgence et SAMU concernés devrait être envisagée.

## Conclusion

En urgence, le diagnostic est uniquement clinique, basé sur une approche étape par étape. Les patients se présentant aux urgences doivent bénéficier rapidement d'un traitement spécifique, car, en son absence, le pronostic vital peut être mis en jeu. La prise en charge a été modifiée par l'apparition des molécules spécifiques. Le CREAK peut aider les cliniciens 24 heures sur 24. L'accès aux traitements spécifiques est une obligation que chaque service d'urgence doit anticiper. Ainsi, les hôpitaux ont le choix entre 2 stratégies : constitution de stocks d'urgence avec 2 doses des 2 traitements spécifiques ou organisation de l'approvisionnement d'urgence par le SAMU puis transfert du patient.

## Déclaration d'intérêts

Bernard Floccard a reçu des honoraires pour des activités d'expert et de conférence de la part des laboratoires Shire et CSL Behring ; Nicolas Javaud a reçu des honoraires pour des activités de conférence de la part du laboratoire Shire ; Jullien Crozon n'a pas de conflit d'intérêts ; Thomas Rimmelmele n'a pas de conflit d'intérêts.

## Références

- [1] Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027–36.
- [2] Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:29.
- [3] Cicardi M, Zanichelli A. Diagnosing angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:449–56.
- [4] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373–88.
- [5] Moore GP, Hurley WT, Pace SA. Hereditary angioedema. *Ann Emerg Med* 1988;17:1082–6.
- [6] Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, Camargo Jr CA, Reshef A, Herscu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:502–7.
- [7] Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:511–9.
- [8] Javaud N, Karami A, Stirnemann J, Pilot F, Branellec A, Boubaya M, et al. Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med* 2013;31:124–9.
- [9] Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
- [10] Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5:182–99.
- [11] Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract* 2012;14:1–21.
- [12] Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491–3.
- [13] Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. *Inter Emerg Med* 2014;9:85–92.
- [14] Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842–56.
- [15] Floccard B, Crozon J, Rimmelmele T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, et al. Management of bradykinin-mediated angioedema. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:578–88.
- [16] Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, 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.
- [17] Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:19.
- [18] Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:692–7.
- [19] Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619–27.
- [20] Nzeako UC. Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: a gastroenterology perspective. *World J Gastroenterol* 2010;16:4913–21.
- [21] Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, et al. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol* 2013;13:123.
- [22] 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.
- [23] Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS one* 2013;8:e53773.
- [24] Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:211–5.
- [25] 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.
- [26] Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66:1604–11.
- [27] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801–8.
- [28] Aygoren-Pursun E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II—the natural history. *Allergy* 2013;68:1034–9.
- [29] 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. *Rev Med Intern* 2013;34:209–13.
- [30] Javaud N, Lapostolle F, Sapir D, Dubrel M, Adnet F, Fain O. The early treatment of bradykinin angioedema, a challenge for emergency medicine. *Eur J Emerg Med* 2013;20:291–2.