

Angioédèmes bradykiniques

Bradykinin-mediated angioedema

N. Javaud · O. Fain · L. Martin

Reçu le 23 mars 2013 ; accepté le 13 mai 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les angioédèmes bradykiniques sont caractérisés par des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux, intermittents, en l'absence de prurit le plus souvent. Ils touchent la face et les extrémités. Les crises douloureuses abdominales et l'œdème laryngé font la gravité de la maladie. Ils peuvent être d'origine héréditaire ou acquise, en particulier secondaire à un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les crises graves sont traitées par l'administration précoce de traitements spécifiques. Ils comprennent l'icatibant, un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine ou les concentrés de C1-inhibiteur.

Mots clés Bradykinine · Angioédème médicamenteux · Urgences · Angioédème héréditaire

Abstract Bradykinin-mediated angioedema (AE) is characterized by periodic subcutaneous or submucosal swelling, with the absence of urticaria and itching. AE involves the face and extremities. Attacks of abdominal pain and obstruction of the upper airways are the hallmarks of disease severity. There are hereditary and acquired forms, including cases secondary to the administration of converting enzyme-inhibitors. Acute attacks are treated by early administration of specific treatments, including icatibant, an inhibitor of bradykinin B2 receptor and C1-inhibitor concentrate.

N. Javaud (✉) · O. Fain · L. Martin
CREAK, centre de référence des angioédèmes à Kinines
e-mail : nicolas.javaud@jvr.aphp.fr

N. Javaud
Université Paris 13, service des urgences, SAMU-SMUR 93,
hôpitaux universitaires, Paris Seine-Saint-Denis

O. Fain
Université Paris 13, service de médecine interne, SAMU-SMUR 93,
hôpitaux universitaires, Paris Seine-Saint-Denis

L. Martin
Université L'UNAM, service de dermatologie, CHU d'Angers

Keywords Bradykinin · Drug-induced angioedema · Emergency · Hereditary angioedema

Nosologie et présentation clinique des angioédèmes bradykiniques

Les angioédèmes bradykiniques (AOBK) sont des œdèmes responsables d'un gonflement sous-cutané ou sous-muqueux localisé et transitoire. Ils s'opposent aux AO histaminiques par leur physiopathologie et par leur prise en charge thérapeutique spécifiques (Tableau 1). Les causes d'AOBK sont multiples et dépassent les classiques « œdèmes angioneurotiques » héréditaires liés à un déficit en C1-inhibiteur (C1-Inh). Il existe en effet de nombreux cas acquis iatrogènes que tous les praticiens doivent connaître. Les formes héréditaires comme les formes acquises d'AOBK partagent le même risque vital : l'œdème laryngé [1,2]. Le risque de décès est de 25 %, en l'absence de traitements spécifiques urgents [3]. Les autres atteintes graves sont les crises douloureuses abdominales responsables d'un syndrome subocclusif voire plus rarement d'un choc hypovolémique par troisième secteur [4,5]. Un œdème laryngé peut compliquer une atteinte de la face (Figs 1A, 1B, 2), de la langue ou des faces latérales du cou dans 30 % des cas si celle-ci n'est pas traitée [6]. La thérapeutique des crises aiguës graves a été complètement modifiée ces dernières années par la mise à disposition de plusieurs spécialités médicamenteuses de C1-Inh et de l'icatibant, un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine.

Actualités nosologiques

Les AOBK classiques, héréditaires autosomiques dominants (« œdèmes angioneurotiques ») ou acquis dans le cadre d'une lymphoprolifération ou d'une gammopathie monoclonale, sont liés à un déficit en C1-Inh. Dans les formes héréditaires (types 1 et 2) une mutation de *SERPING1*, le gène codant C1-Inh, explique le déficit fonctionnel de cette protéine et la synthèse excessive de bradykinine. Dans les

Tableau 1 Caractéristiques de l'angioedème histaminique et bradykinique

	Angioedème histaminique	Angioedème bradykinique
Fréquence	+++	+
Terrain atopique et urticaire	Présent	Absent
Atteinte face	Oui	Oui
Atteinte des organes génitaux externes	Non	Oui
Douleurs abdominales	Non	Oui
Durée	< 24 heures	48 à 72 heures
Efficacité corticoïdes et antihistaminiques	Oui	Non
Efficacité acide tranexamique	Non	Oui

formes acquises de type II, le déficit de C1-Inh est associé à l'existence d'auto-anticorps anti-C1-Inh. Dans les formes acquises de type I, le déficit en C1-Inh est dû à une consommation excessive du C1-Inh par les cellules lymphoïdes. Certains AOBK héréditaires sont indépendants d'une mutation de *SERPING1*. On a ainsi décrit ces dernières années des AOBK autosomiques dominants associés à une mutation de *F12*, le gène codant le facteur de la coagulation Hageman (FXII) [7]. En fait, FXII est au carrefour de la coagulation et de la phase contact, le système biologique responsable de la synthèse de bradykinine [8]. Des AOBK héréditaires peuvent être également associés au déficit d'activité d'une enzyme dégradant la bradykinine (kininase) : enzyme de conversion de l'angiotensine, aminopeptidase P, carboxypeptidase N, dipeptidyl peptidase IV. Il existe en outre de nombreux cas d'AOBK iatrogènes et la liste des médicaments responsables s'allonge : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) mais aussi sartans, gliptines, contraceptifs œstrogéniques, évérolimus... [9-12]. Selon les cas, ces médicaments sont associés à une augmentation de la synthèse de bradykinine (œstrogènes), à une réduction de son catabolisme (IEC, gliptines) ou de mécanisme inconnu (Fig. 3).

Présentation clinique des AOBK

Quelle que soit leur cause, la présentation clinique de tous les types d'AOBK est grossièrement superposable. L'installation des AOBK est progressive sur quelques heures, et s'oppose donc à l'installation brutale observée lors d'une histaminolibération (anaphylaxie). La régression est spontanée en 12 heures à cinq jours. Les AOBK sont souvent très déformants et ont des topographies évocatrices : la partie inférieure du visage et les faces latérales du cou (Fig. 1), les extrémités et les organes génitaux, la paroi abdominale, le tube digestif. L'AO muqueux y est responsable de douleurs abdominales pseudo-chirurgicales et de troubles du transit. La langue et la sphère ORL sont les localisations les plus redoutées car elles mettent en jeu le pronostic vital. En fonction de la localisation, on peut observer une dyspho-

nie, une dysphagie, une dyspnée asphyxique. En fait, de nombreuses autres manifestations ont été décrites : neurologiques (céphalées pseudomigraineuses ou déficit neurologique transitoire par œdème cérébral), urologique (rétention aiguë d'urines) qui correspondent à des œdèmes segmentaires viscéraux.

Qu'il soit d'origine médicamenteuse (AO aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC]) ou d'origine héréditaire, l'œdème laryngé est un facteur indépendamment associé à des consultations aux urgences. Les patients présentant un AO aux IEC ont un risque d'œdème laryngé plus important que les patients présentant un AO héréditaire. Ainsi, les réanimateurs et médecins urgentistes doivent connaître cette complication du traitement par IEC et rechercher l'introduction récente ou non d'un tel traitement lorsqu'un patient présente une dyspnée laryngée.

Angioedème aux IEC

L'incidence des AO sous IEC varie de 0,2 à 0,7 % après l'instauration du traitement [13-15]. Le risque d'AO sous sartans est moindre (0,25 %), mais 10 % des patients qui ont présenté un AO sous IEC font des AO sous sartans [16]. Le nombre de patients sous IEC est important avec un nombre de cas potentiels d'AO sous IEC non négligeable, compte tenu de la prévalence élevée d'hypertendus en France (six millions dont 29 % traités par IEC) [17], de diabétiques (trois millions dont 62 % sous IEC ou sartans) [18] et du nombre de nouveaux cas par an d'infarctus en France [19]. Le nombre de cas d'AO sous IEC n'a cessé d'augmenter pendant une période d'observation de cinq ans dans une étude rétrospective aux États-Unis. Ils représentaient quatre consultations pour 10 000 passages [1]. Le risque d'AO aux IEC est majoré chez les sujets noirs (OR=3,88) [14].

Le diagnostic doit être évoqué chez tous les patients présentant un AO qui sont traités par un IEC. Dans une étude prospective observationnelle aux États-Unis, l'AO survenait dans 50 % des cas dans les trois premiers mois après le début du traitement. L'AO survenait après un an de traitement dans 8 % des cas et après l'arrêt dans 1 %.

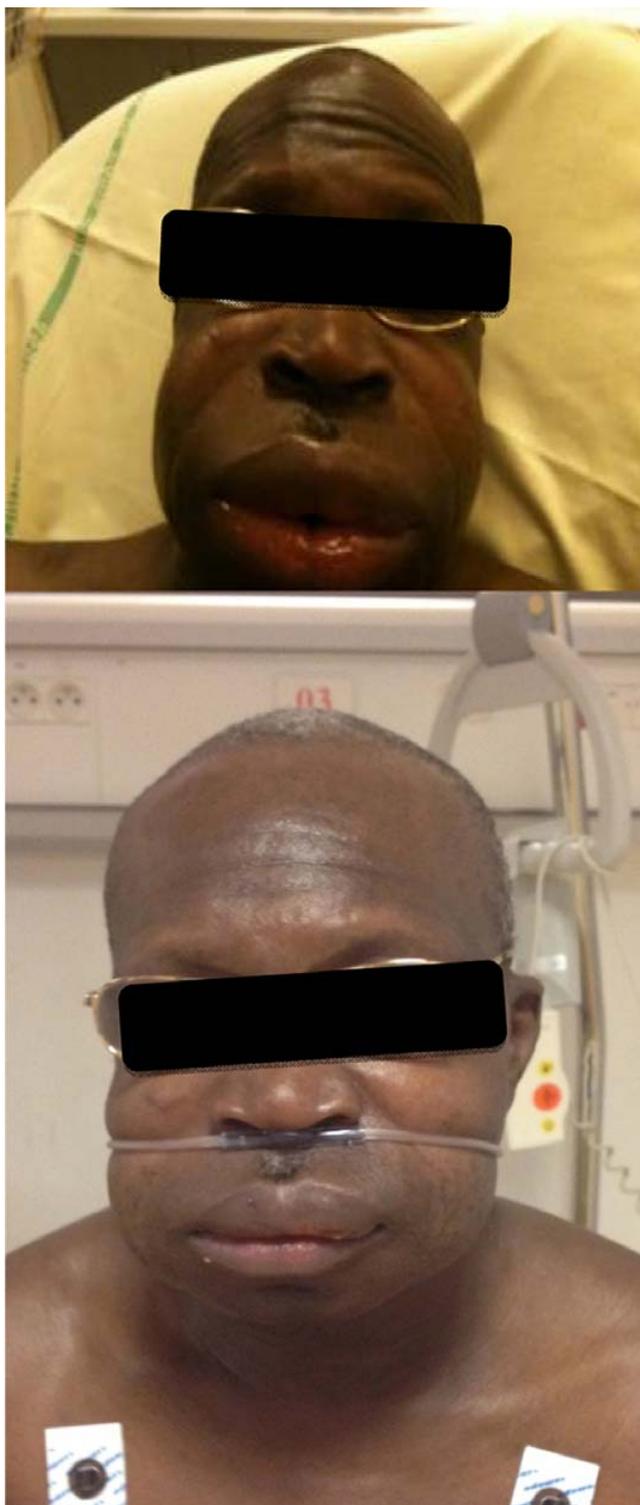


Fig. 1 Angioœdème de la face avant (1A) et après (1B) traitement spécifique

L'œdème laryngé survient chez 2 % à 59 % des patients dans les études rétrospectives récentes de patients prenant des IEC [1,10,13,20,21]. Ses conséquences en termes de morbidité ne sont pas négligeables. Il peut entraîner dans

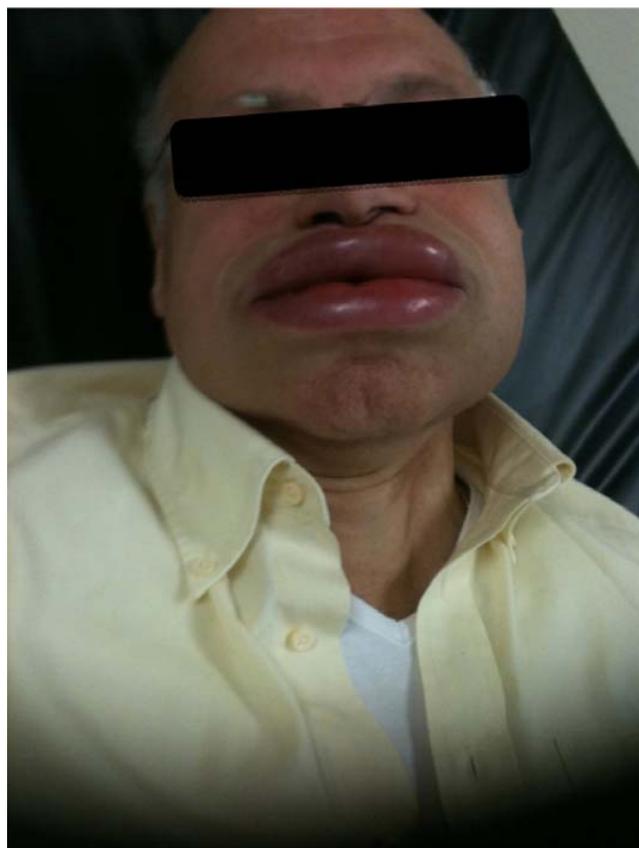


Fig. 2 Œdème des lèvres avec extension aux joues

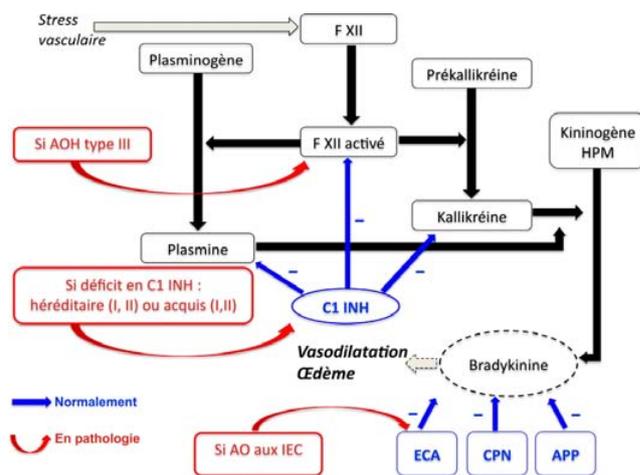


Fig. 3 Métabolisme et principaux mécanismes physiopathologiques de la bradykinine. C1 INH : C1 inhibiteur ; HPM : haut poids moléculaire ; F XII : facteur XII (Hageman) ; APP : aminopeptidase P ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CPN : carboxypeptidase N

de plus rares cas le décès (Tableau 2). La macroglossie survient également fréquemment dans les mêmes études (Tableau 2). Cette complication est sérieuse. Elle peut conduire à une obstruction des voies aériennes et au décès

Tableau 2 Caractéristiques cliniques des angioœdèmes aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (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 (%)					
<i>Laryngé</i>	6 (9)	103 (59)	9 (18)	2 (2)	4 (4)
<i>Lèvres</i>	-	122 (70)	26 (52)	42 (49)	23 (25)
<i>Langue</i>	25 (39)	91 (52)	15 (30)	19 (22)	25 (28)
<i>Joues</i>	55 (86)	35 (20)	6 (12)	45 (52)	20 (22)
Orientation après urgences, n (%)					
<i>Réanimation</i>	-	19 (11)	2 (4)	-	28 (31)
<i>Hospitalisation</i>	-	21 (12)	5 (10)	-	28 (31)
<i>UHCD</i>	-	33 (19)	-	-	32 (35)
<i>Domicile</i>	-	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)

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

comme cela a été rapporté dans une série autopsique de sept patients décédés par œdème majeur de la langue [22]. Les autres localisations de l'œdème sont fréquentes mais ont moins de conséquences en termes de morbidité.

Angioœdème héréditaire

La gravité des crises d'AO 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'AO. Souvent, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé [23]. L'AO laryngé survient rarement par rapport aux crises douloureuses abdominales (ratio 1:54). Il touchait 61 (50 %) des 123 patients de l'étude pendant les cinq années de suivi [6]. Dans cette étude, 10 % des patients présentaient une détresse respiratoire aboutissant à une intubation orotrachéale chez deux patients et à une cricothyroïdectomie chez les quatre autres patients. Un patient décédait par asphyxie [6]. Toutefois, la mortalité par asphyxie chez les patients AO héréditaire est élevée. Elle survenait chez 70 (33 %) des 214 patients décédés dans une étude récente [2]. Les crises abdominales par syndrome sub-occlusif 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 [5]. Elles sont fréquentes. Dans une étude prospective de

1085 crises aiguës d'AO héréditaire, 69 % étaient abdominales. Les crises touchaient la face dans 5 % des crises et le larynx dans 4 % des crises [24,25].

Prise en charge des angioœdèmes bradykiniques

Quels sont les principes du traitement des AOBK ?

Trois grandes situations sont individualisées :

- le traitement d'une poussée aiguë ;
- le traitement préventif des poussées au long cours ;
- le traitement prophylactique avant un geste chirurgical (au sens large).

Angioœdème héréditaire

En cas de poussée aiguë grave (AO du visage, de la langue, de la sphère ORL ou d'atteinte digestive très invalidante – échelle visuelle analogique >5), il est fortement conseillé d'hospitaliser le patient. Le traitement en urgence comprend l'administration le plus tôt possible de traitements spécifiques. En effet, les corticoïdes, les antihistaminiques et l'adrénaline sont inefficaces [26]. Il repose sur le concentré de C1-Inh (Bérinert[®], laboratoires CSL Behring ; ampoules

de 500 U), administré par voie IV lente à la posologie de 20 U/kg de poids. Bérinert[®] a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les patients souffrant d'AO héréditaires de types 1 et 2, incluant l'enfant et la femme enceinte. C'est un produit dérivé du sang, rétrocéderable par les pharmacies hospitalières. 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 [27]. D'autres C1-Inh sont arrivés récemment sur le marché : Ruconest[®] (C1-Inh recombinant, Laboratoires Sobi) et Cinryze[®] (C1-Inh nano-filtré, Laboratoires ViroPharma). L'autre possibilité thérapeutique pour le traitement d'une poussée aiguë grave est le recours à l'icatibant (Firazyr[®], laboratoires Shire HGT ; seringues de 30 mg). L'icatibant est administré par voie sous-cutanée et auto-administrable, ce qui peut être très apprécié par les patients. Son délai d'action moyen est de 30 minutes. Sa demi-vie est de l'ordre de deux heures. Des effets indésirables locaux au point d'injection sont fréquents : une douleur et un érythème peuvent persister de 30 minutes à quatre heures respectivement [28]. Deux études randomisées, prospectives, en double aveugle, ont évalué l'efficacité de l'icatibant chez des patients aux antécédents d'AO héréditaire présentant une crise aiguë abdominale ou cutanée. Le temps médian de soulagement des symptômes était amélioré avec l'icatibant [28]. Dans la première étude chez 56 patients, le temps était de 2,5 heures avec l'icatibant contre 4,6 heures contre placebo. Dans la deuxième étude, chez 74 patients, le temps de soulagement était de deux heures avec l'icatibant contre 12 heures avec l'acide tranexamique [28]. Pour autant, il est conseillé aux patients de consulter un médecin ou un service d'urgences pour surveillance après administration. Il importe en effet de vérifier la bonne réponse au traitement et l'absence de rebond. Firazyr[®] a aussi une AMM pour les AO héréditaire. Il est pour le moment contre-indiqué chez l'enfant et chez la femme enceinte.

Le traitement d'une atteinte cutanée « périphérique » sans gravité peut reposer sur l'abstention. En cas de douleur, il est licite de prescrire de l'acide tranexamique (Exacyl[®], Spotof[®]) à la dose de 2 à 8 g/jour per os ou par voie intraveineuse. Ce traitement est poursuivi cinq jours environ. L'acide tranexamique est prescrit hors AMM dans les AOBK. Son mode d'action est mal compris, mais l'acide tranexamique paraît essentiellement réduire la kininofomation. Les effets indésirables sont rares.

Le traitement prophylactique au long cours est discuté lorsque les poussées sont fréquentes ou redoutées. La principale molécule utilisée aujourd'hui est l'acide tranexamique per os à la dose de 1 à 3 g/jour. Les effets indésirables sont rares : effet prothrombotique théorique, anomalies de la vision des couleurs qui nécessitent un examen ophtalmologique annuel, hépatite biologique. Le danazol, un androgène

faible, est de moins en moins utilisé compte tenu des effets indésirables hormonaux et métaboliques.

Le traitement prophylactique à court terme s'impose avant tout geste chirurgical ou ORL (incluant une intubation) afin de prévenir la survenue d'une poussée. Il est codifié pour les AOH de types 1 et 2 et repose sur la prescription de danazol pendant dix jours (sept jours avant le geste chirurgical jusqu'à trois jours après) et associé à une injection de C1-Inh une heure environ avant l'intervention. Le recours à l'icatibant, publié dans quelques cas, est moins logique compte tenu de la courte demi-vie de la molécule. Dans tous les cas, même si la préparation a été optimale du C1-Inh ou de l'icatibant doivent être à disposition en cas de poussée retardée d'AO.

Angioedème associés aux IEC

Le traitement en urgence des formes graves comprend l'administration, le plus tôt possible, de traitements spécifiques. 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 [29]. Le concentré de C1-Inh a également été utilisé avec succès avec un début de régression des symptômes en 30 minutes [30,31]. Dans le cas des AOBK iatrogènes, il importe évidemment d'interrompre la molécule inductrice ou révélatrice. Des poussées d'AO peuvent survenir pendant plusieurs mois après l'arrêt et un traitement au long cours par acide tranexamique peut être nécessaire.

Conclusion

Le diagnostic des AO 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 site du centre de référence (CREAK).

Conflits d'intérêt Le Dr Martin est consultant pour les laboratoires Shire HGT et CSL Behring. Il a été co-investigateur pour les études pivots ayant permis la commercialisation de Firazyr (icatibant, Shire HGT) et est investigateur principal France pour le registre Cinryze (C1-Inh viro-inactivé, ViroPharma). Le Dr Javaud a été orateur dans un congrès pour

Shire HGT. Le Dr Fain est consultant pour les laboratoires Shire HGT, CSL Behring et Viropharma.

Références

- Bluestein HM, Hoover TA, Banerji AS, et al (2009) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in a community hospital emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103:502–7
- Bork K, Hardt J, Witzke G (2012) Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 130: 692–7
- Bork K, Siedlecki K, Bosch S, et al (2000) Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 75:349–54
- Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J (2006) Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol* 101:619–27
- Guichon C, Floccard B, Coppere B, et al (2011) One hypovolaemic shock... two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med* 37:1227–8
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 163:1229–35
- Cichon S, Martin L, HC, Hennies, et al (2006) Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 79:1098–104
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H (2000) Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 356:213–7
- Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al (2009) Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 54:516–23
- Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A (2004) Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 164:910–3
- Duerr M, Glander P, Diekmann F, et al (2010) Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:703–8
- Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al (2012) Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology* 225:62–9
- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 165:1637–42
- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 51:1624–30
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349:1893–906
- Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al (2008) 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* 101:495–9
- Samson S (2007) Hypertension artérielle et facteurs de risque associés. *Points de repère* 1-8.
- Ricci P, Blotière PO, Weill A, et al (2010) Treated diabetes: which trends between 2000 and 2009 in France? *Bull Epidemiol Hebd* 42-43:425–40
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al (1994) 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* 90:583–612
- Banerji A, Clark S, Blanda M, et al (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100:327–32
- Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA (2012) Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor Angioedema: The Silent Epidemic. *Am J Cardiol* 109:774–5
- Dean DE, Schultz DL, Powers RH (2001) Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 46:1239–43
- Bork K, Barnstedt SE (2003) Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 134:1088–94
- Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al (2011) C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 66:1604–11
- Javaud N, Karami A, Stimmann J, et al (2013) Bradykinin-mediated angioedema: factors prompting ED visits. *Am J Emerg Med* 31:124–9
- Zuraw BL (2008) Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 359:1027–36
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al (2010) 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6:24
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al (2010) Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 363:532–41
- Bas M, Greve J, Stelter K, et al (2010) Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Case Series. *Annals of Emergency Medicine* 56:278–82
- Gelee B, Michel P, Haas R, Boishardy F (2008) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: emergency treatment with complement C1 inhibitor concentrate. *Rev Med Interne* 29:516–9
- Nielsen EW, Gramstad S (2006) Angioedema from angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treated with complement 1 (C1) inhibitor concentrate. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:120–2