

À PROPOS DE L'AUTEURE

Chrystyna Kalicinsky, M.D.

La D^{re} Kalicinsky est diplômée en médecine, et a suivi une formation spécialisée en médecine interne puis en immunologie clinique et en allergologie à l'Université du Manitoba. De 2000 à 2005, elle a exercé en milieu communautaire. Depuis 2005, elle exerce en milieu universitaire à l'Université du Manitoba, où elle a été directrice du programme de formation en immunologie clinique et en allergologie de 2009 à 2020.

La D^{re} Kalicinsky aime enseigner aux étudiants et aux résidents en médecine, et s'occuper de l'information des patients. Ses intérêts cliniques comprennent l'immunodéficience, l'angio-œdème, l'urticaire chronique et les troubles mastocytaires.





ANGIO-ŒDÈME MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE

UNE FEMME DE 36 ANS PRÉSENTE UN ANGIO-ŒDÈME RÉCURRENT SANS URTICAIRE, QUI NE RÉPOND PAS AUX ANTIHISTAMINIQUES, AUX CORTICOSTÉROÏDES ET À L'ÉPINÉPHRINE. SES ÉPISODES PEUVENT DURER PLUS DE TROIS JOURS.

L'angio-œdème médié par la bradykinine peut affecter les muqueuses de l'oropharynx, ainsi que le larynx, les tissus sous-cutanés, la muqueuse intestinale et la paroi abdominale. L'angio-œdème sans urticaire, qui ne répond pas aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes et à l'épinéphrine, serait causé par l'accumulation épisodique de bradykinine.

Le présent article porte sur les médicaments connus pour provoquer un angio-œdème médié par la bradykinine, et décrit sommairement l'angio-œdème héréditaire (AOH), l'angio-œdème acquis (AOA) et l'angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine.

MÉDICAMENTS

IECA OU ARA

La fréquence de l'angio-œdème provoqué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est comprise entre 0,1 et 0,7 %. Bien que cet œdème se produise pendant la première semaine d'exposition dans plus de la moitié des cas, il peut survenir à n'importe quel moment durant le traitement. Une vaste étude rétrospective a montré que deux tiers des épisodes d'angio-œdème associés aux IECA surviennent dans les trois premiers mois de traitement, et certains rapports de cas ont fait état d'épisodes d'angio-œdème apparus

après des années de traitement stable¹. L'angio-œdème provoqué par un IECA tend à survenir plus souvent chez des femmes, des fumeurs ou des patients d'origine afro-américaine². Qu'il soit provoqué par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'angio-œdème touche le plus souvent la tête et la région du cou (langue > lèvres > pharynx/larynx)³. L'angio-œdème laryngé mortel est bien établi. Toutes les personnes atteintes d'angio-œdème doivent donc arrêter les IECA, qui sont absolument contre-indiqués en cas d'angio-œdème héréditaire ou acquis. Les épisodes d'angio-œdème peuvent se produire jusqu'à un mois (ou parfois plus) après l'arrêt de l'IECA². Si un épisode d'angio-œdème survient plus de quatre semaines après l'arrêt de l'IECA, les cliniciens peuvent commander un bilan d'examens propres à l'AOH, incluant le dosage et la fonction des inhibiteurs des C1 et C4 estérases, et effectuer un suivi en envisageant la possibilité d'un AOH (même lorsque le taux et la fonction de l'inhibiteur de C sont normaux) et d'un angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine. Il se peut que la prise de l'IECA ait démasqué ces affections.

Deux essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) et une méta-analyse ont permis d'évaluer l'utilisation des ARA chez des patients intolérants aux IECA. Lorsque les données de ces essais sont regroupées et analysées, la fréquence de la réactivité croisée de l'angio-œdème est de 10 % ou moins chez les patients ayant pris un ARA après avoir subi un angio-œdème associé aux IECA⁴. Dans une méta-analyse d'essais contrôlés à répartition aléatoire d'une durée > 12 mois visant à comparer des ARA

avec un placebo ou un traitement antihypertenseur actif, la fréquence de l'angio-œdème était de 0,5 % chez les patients ayant pris un ARA et n'ayant jamais pris d'IECA auparavant⁵.

En cas de crises aiguës, il n'existe aucun autre traitement approuvé visant à accélérer le rétablissement mis à part le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Les résultats des études sur l'utilisation de l'icatibant pour le traitement de l'angio-œdème provoqué par un IECA sont contradictoires. Lors d'un ECRA de phase II mené auprès de 27 patients, le temps écoulé avant la disparition complète de l'œdème était significativement plus court ($p = 0,002$) avec l'icatibant (14 patients; délai médian avant la disparition de l'œdème : 8 heures) comparativement au traitement associant un glucocorticoïde et un antihistaminique (13 patients; délai médian avant la disparition de l'œdème : 27,1 heures)⁶. Toutefois, lors d'une étude et d'une méta-analyse subséquentes, l'icatibant ne semblait pas réduire le temps écoulé avant la disparition complète des symptômes d'angio-œdème provoqué par un IECA- comparativement à un placebo ou à des stratégies thérapeutiques classiques^{7,8}. Les résultats de séries de cas

publiées concernant l'utilisation du concentré d'inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma (pdC1-INH) pour traiter l'angio-œdème provoqué par un IECA sont également contradictoires; des ECRA sur ces agents doivent être menés^{9,10}.

INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4)

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sont une classe d'antidiabétiques pour la voie orale qui affectent la bradykinine et la dégradation de la substance P, ce qui peut causer un angio-œdème. Depuis 2005, l'angio-œdème est considéré comme une manifestation liée à l'innocuité lors des essais cliniques sur la vildagliptine. L'angio-œdème a également été signalé dans le cadre de la pharmacovigilance de la sitagliptine¹⁰. Le traitement par des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 doit être soigneusement envisagé, et les patients traités doivent être surveillés de près, notamment s'ils prennent aussi un IECA concomitant, ou si les patients ont une prédisposition connue à l'angio-œdème¹¹.

INHIBITEURS DE LA NÉPRILYSINE

Les inhibiteurs de la néprilysine sont une classe distincte de

médicaments à visée cardiaque comprenant par exemple le sacubitril; ils peuvent entraîner un angio-œdème d'origine médicamenteuse, notamment lorsqu'ils sont pris en association avec des ARA et des IECA¹³. Si l'IECA a été choisi uniquement pour ses propriétés antihypertensives, les cliniciens doivent consulter le médecin traitant et possiblement envisager de remplacer ce traitement par l'amlodipine. Si l'IECA avait été choisi pour ses propriétés cardioprotectrices et rénoprotectrices, il faut effectuer une évaluation individuelle des risques avec le patient relativement à l'utilisation des ARA, compte tenu du faible risque de réactivité croisée de ces agents. Pour ce qui est de la néprilysine, les cliniciens peuvent envisager d'orienter le patient chez son cardiologue ou de demander une consultation en cardiologie si le patient n'est pas activement suivi par un cardiologue.

ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGÈNE (TPA)

Environ 5 % des patients traités par tPA à la suite d'un AVC ischémique aigu peuvent présenter un angio-œdème oro-lingual. Cet œdème est généralement léger, passager et controlatéral à l'hémisphère ischémique¹⁴.

Fonction	C4	Antigène INH-C1	INH-C1
AOH de type 1	↓	↓	↓
AOH de type 2	↓	normal ou ↑	↓
AOH avec INH-C1n Variants du facteur de coagulation XII Angiopoïétine-1 Plasminogène inconnu	normal	normal	normal

Tableau 1. Résultats des analyses de laboratoire dans les cas d'angio-œdème héréditaire¹⁷

Traitements de l'AOH appuyés par des données probantes de qualité élevée

Traitement spécifique de l'AOH	Nom du produit et fabricant	Mode d'action	Indications approuvées	Dose et voie d'administration	Pays l'ayant homologué et indications selon l'âge
pdC1-INH	Berniert® (CSL)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	20 U/kg par voie intraveineuse	Australie, Canada, UE, É.-U. (adultes et enfants)
			Avant une intervention	Adultes : 1000 U Enfants : 15 à 30 U/kg de poids corporel	UE (adultes et enfants)
	Cinryze® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	≥ 12 ans : 1000 U par voie intraveineuse 2-11 ans : 1 000 U (> 25 kg de poids corporel) 500 U (< 25 kg de poids corporel)	Australie (≥ 12 ans) UE (≥ 2 ans)
			Avant une intervention	≥ 12 ans : 1000 U par voie intraveineuse 2-11 ans : 1 000 U (> 25 kg de poids corporel) 500 U (< 25 kg de poids corporel)	Australie (≥ 12 ans) UE (≥ 2 ans)
			Prophylaxie à long terme	1000 U par voie intraveineuse Tous les 3-4 jours (6-11 ans : 500 U tous les 3-4 jours) »	Australie, Canada (≥ 12 ans) UE, É.-U. (≥ 6 ans)
rhC1-INH	Haegarda® (CSL)	Substitut de l'INH-C1	Prophylaxie à long terme	60 U/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3-4 jours)	Australie, Canada, UE, É.-U. (≥ 12 ans)
	Aucanest® (Auconest)	Substitut de l'INH-C1	Traitement ponctuel	50 U/kg par voie intraveineuse (< 84 kg); 4 200 U par voie intraveineuse (≥ 84 kg)	UE (adultes), É.-U. (adultes et adolescents)
Écallantide	Kalbitor® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Inhibiteur sélectif et réversible de la kallikréine plasmatique	Traitement ponctuel	30 mg (3 x 10 mg/1 mL) par injections sous-cutanées	É.-U. (≥ 12 ans)
Icalitab	Frazyr® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Antagoniste sélectif et spécifique des récepteurs de la bradykinine (B2) synthétique	Traitement ponctuel	Dose de 30 mg par injection sous-cutanée, ajustée chez les adolescents pesant < 65 kg et les enfants de ≥ 2 ans*	É.-U. (≥ 18 ans), Australie, Canada, UE (≥ 2 ans)
Lanadelumab	Takhocycro® (Shire, qui fait maintenant partie de Takeda)	Anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à la kallikréine plasmatique et en inhibe l'activité protéolytique	Prophylaxie à long terme	300 mg par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines a Un intervalle posologique de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé si l'état du patient est bien maîtrisé (p. ex., aucune crise) pendant plus de six mois	Australie, Canada, UE, É.-U. (≥ 12 ans)

Veillez consulter les monographies courantes de votre pays pour plus de précisions concernant les indications de chaque produit et la liste des événements indésirables

- a Berniert 1500 dans l'UE
b Ajustement de la dose jusqu'à 2 500 U tous les 3-4 jours pour les patients âgés de 12 ans et plus; et jusqu'à 1 000 U tous les 3-4 jours pour les patients de 6-11 ans, selon la réponse du patient au traitement
c Berniert SC en Australie
d Berniert 2000/3000 dans l'UE
* 12 kg à 25 kg : 10 mg [1,0 mL]; 25 kg à 40 kg : 15 mg [1,5 mL]; 41 kg à 50 kg : 20 mg [2,0 mL]; 51 kg à 65 kg : 25 mg [2,5 mL]; > 65 kg : 30 mg [3,0 mL]

ANGIO-ŒDÈME HÉRÉDITAIRE ET ACQUIS (AOH ET AOA)

AOH

L'AOH est une maladie rare qui se transmet sur le mode autosomique dominant et se manifeste par des crises d'angio-œdème aléatoires et souvent imprévisibles. Les crises sont associées à une dysfonction significative, à des diminutions de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ainsi qu'à des décès dans les cas de crises laryngées^{15,16}.

Le **tableau 1** permet de distinguer les trois formes d'AOH : AOH avec déficience en antigène inhibiteur de la C1 estérase (type 1); AOH avec dysfonction de l'inhibiteur de la C1 estérase (type 2); AOH avec fonction et taux normaux de l'inhibiteur de la C1 estérase (AOH avec INH-C1n). Ce dernier est plus fréquent chez les femmes, mais il a aussi été rapporté chez les hommes. Trois gènes ont été identifiés dans les familles atteintes d'AOH avec INH-C1n (FXII, ANGPT1, PLG), mais la pathogenèse de l'AOH est inconnue dans la majorité de ces familles. L'AOH de type 1 représente la majorité des cas d'AOH : 25 % sont dus à une mutation spontanée sans antécédent familial.

PRISE EN CHARGE DE L'AOH TRAITEMENTS PONCTUELS DE L'AOH AVEC INHIBITEUR C1 NORMAL

Conformément aux lignes directrices internationales et canadiennes de 2019 sur l'angio-œdème héréditaire, des études rétrospectives sans répartition aléatoire et de petites séries de cas ont montré que l'administration intraveineuse de pdC1-INH pourrait réduire la durée et l'intensité des crises

d'angio-œdème chez ces patients, malgré le fait que la pathogenèse de l'angio-œdème, par définition, ne soit pas causée par un déficit en inhibiteur de C1¹⁹⁻²².

PROPHYLAXIE À LONG TERME (PLT) DE L'AOH AVEC INHIBITEUR C1 NORMAL

Bien que les traitements utilisés comme PLT de l'AOH de types 1 et 2 puissent être bénéfiques chez les patients atteints d'AOH INH-C1n, il manque des données publiées et examinées par des pairs dans ce contexte; par conséquent, les auteurs des lignes directrices internationales et canadiennes sur l'angio-œdème héréditaire n'ont pas pu émettre de recommandation concernant leur utilisation.

GROSSESSE

Les auteurs des lignes directrices de 2019 ont convenu à l'unanimité que le pdC1-INH pouvait être utilisé pendant la grossesse pour traiter les crises aiguës. La prophylaxie à court terme n'est pas requise systématiquement avant un accouchement par voie vaginale, mais elle est recommandée dans les cas de césarienne et d'exploration instrumentale au cours du travail²³.

PÉDIATRIE

Lorsque des enfants atteints d'AOH de type 1 ou 2 sont traités par le pdC1-INH à la suite de crises d'AOH, les réponses au traitement concordent avec celles observées chez les adultes²⁴. La posologie du pdC1-INH est de 20 unités (U)/kg i.v. de Berinert® (CSL Behring), de 500 U i.v. de Cinryze® (Takeda) chez les enfants pesant de 10 à 25 kg, ou de 1 000 U i.v. de Cinryze® chez les enfants pesant > 25 kg¹⁸. L'icatibant a été approuvé pour le

traitement des patients de ≥ 2 ans (monographie de Firazyr, Takeda).

ANGIO-ŒDÈME ACQUIS

L'angio-œdème acquis est une maladie très rare qui peut être associée à des troubles lymphoprolifératifs et au lupus érythémateux disséminé. Il apparaît habituellement après la quarantaine. Comme dans le cas de l'AOH, l'AOA peut être la conséquence d'un déficit ou d'un dysfonctionnement de l'antigène inhibiteur de la C1 estérase. Dans les analyses de laboratoire, il est possible de différencier l'AOH de l'AOA avec le C1q, dont le taux est normal dans les cas d'AOH, et dont le taux est moindre chez 70 % des sujets atteints d'AOA. Les crises aiguës peuvent être efficacement traitées avec le pdC1-INH, mais certains patients y répondent de moins en moins avec le temps à cause d'un catabolisme rapide médié par des auto-anticorps. Chez ces patients, l'icatibant peut être efficace²⁵.

ANGIO-ŒDÈME IDIOPATHIQUE MÉDIÉ PAR LA BRADYKININE

Les patients atteints d'angio-œdème idiopathique médié par la bradykinine présentent des signes semblables à ceux de l'AOH (crises cutanées, pharyngées, laryngées et abdominales) mais en l'absence d'antécédents familiaux et de dysfonction/ d'anomalie de l'antigène inhibiteur de la C1 estérase. Le traitement par l'acide tranexamique à 1 g par voie orale 3 f.p.j. pendant 3 mois, avec réduction progressive de la dose en fonction de l'efficacité, s'est avéré bénéfique dans certaines séries de cas publiées^{26,27}. Certains rapports de cas font également état des bienfaits de l'icatibant et du pdC1-INH²⁸.

CONCLUSION

L'angio-œdème médié par la bradykinine résulte d'une surproduction de bradykinine ou de l'inhibition de sa dégradation. Sa cause peut être héréditaire ou acquise, et il s'agit d'une maladie rare qui affecte la région abdominale et/ou les voies respiratoires supérieures. Nous savons que cet angio-œdème est cliniquement distinct de celui médié par l'histamine du fait de l'absence d'urticaire ou d'éruption cutanée, et qu'il n'est pas soulagé par l'utilisation d'antihistaminiques et de corticostéroïdes²⁹.

Références

1. Banerji A, Blumenthal KG, Lai KH, Zhou L. Epidemiology of ACE Inhibitor Angioedema Utilizing a Large Electronic Health Record. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):744-749. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.018
2. Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):59. doi: 10.1186/s13223-018-0288-z. PMID: 30263036; PMCID: PMC6157046.
3. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. Bas M, Greve J, Strassen U, Khosravani F, Hoffmann TK, Kojda G *Allergy*. 2015 Oct; 70(10):1196-200. doi: 10.1186/s13223-018-0288-z. PMID: 30263036; PMCID: PMC6157046.
4. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):520-4. doi: 10.1345/aph.1P630. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21427294.
5. N. Chapman, F. Dixon, A.K. Gupta, Incidence of angioedema in randomised controlled trials of angiotensin receptor blockers: a meta-analysis, *European Heart Journal*, Volume 34, Issue suppl_1, 1 August 2013, 1829
6. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, Veit J, Schossow B, Hapfelmeier A, Kehl V, Kojda G, Hoffmann TK. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):418-25. doi: 10.1056/NEJMoa1312524. PMID: 25629740.
7. Straka, Ramirez. "Effect of Bradykinin Receptor Antagonism on ACE Inhibitor-Associated Angioedema." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 1, Elsevier B.V, 2016, pp. 242-248.e2, doi:10.1016/j.jaci.2016.09.051
8. Jeon, Lee. "Effect of Icatibant on Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 44, no. 5, Wiley Subscription Services, Inc, Oct. 2019, pp. 685-92, doi:10.1111/jcpt.12997.
9. Greve J, Bas M, Hoffmann TK, Schuler PJ, Weller P, Kojda G, Strassen U. Effect of C1-Esterase-inhibitor in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope*. 2015 Jun;125(6):E198-202. doi: 10.1002/lary.25113. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25583256.
10. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009 Sep;54(3):516-23. doi: 10.1161/
11. Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856. PMID: 28201967.
12. Perza, Koczirka. "C1 Esterase Inhibitor for Ace-Inhibitor Angioedema: A Case Series and Literature Review." *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 58, no. 3, Elsevier Inc, Mar. 2020, pp. e121-e127, doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.031.
13. Hudey, Stephanie N., Emma Westermann-Clark, and Richard F. Lockey. "Cardiovascular and diabetic medications that cause bradykinin-mediated angioedema." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 5.3 (2017): 610-615.
14. Hill, Michael D., et al. "Hemi-oro-lingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke." *Neurology* 60.9 (2003): 1525-1527.
15. Agostoni A, Aygören-Pürsün 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):S51-131.
16. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. 2010.
17. 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(1):24.
18. Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K. et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15, 72 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>
19. Bork K, Wulf K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442-50
20. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320-4.
21. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, Pralong P, Ollivier Y, Pagnier A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema: type III hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(3):332-7.
22. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, Maia LSM, Ferriani MPL, Castro FFM, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209.e8-1216.e8.
23. González-Quevedo T, Larco J, Marcos C, Guilarte M, Baeza M, Cimbollek S, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):161-7
24. Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):54-60.
25. Cicardi and Zanichelli: Acquired angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010 6:14.
26. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med*. 1999 Jun;106(6):650-4. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00123-0. PMID: 10378623.
27. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy*. 2010 Jun 1;65(6):793-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02234.x. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19886924.
28. Shroba J, Hanson J, Portnoy J. Current treatment options for idiopathic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):429-33. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.023. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341649.
29. Lepelley, Marion, et al. "Update on bradykinin-mediated angioedema in 2020." *Therapies* 75.2 (2020): 195-205.