



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Urticaire/angioedème histaminique ou bradykinique ?

Urticaria/angioedema histaminergic or bradykinin-mediated?

I. Boccon-gibod

Centre de référence national des angioedèmes bradykiniques (CREAK), clinique universitaire de médecine interne,
CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

Résumé

« Urticaire » et « angioedème » sont fréquemment associés en pratique clinique. L'angioedème « histaminique » et « bradykinique », de physiopathologie totalement différente, sont les deux principaux diagnostics d'angioedème. Leur démarche diagnostique est avant tout clinique avec la recherche d'une urticaire comme premier élément clé. Devant un angioedème isolé, sans urticaire associée, un angioedème bradykinique est évoqué et d'autres éléments cliniques, biologiques et thérapeutiques recherchés. Face à une biologie peu informative, des tests thérapeutiques peuvent être proposés (acide tranexamique, anti-H1). Le pronostic vital des angioedèmes bradykiniques est lié à l'œdème laryngé, corticorésistant. Des traitements spécifiques efficaces, auto-administrables sont disponibles aujourd'hui : il est donc essentiel de faire ce diagnostic et d'en limiter l'errance pour faire gagner sécurité et autonomie à nos patients. Une meilleure prise en charge des angioedèmes histaminiques permettra aussi de soulager un plus grand nombre de patients et d'éviter des diagnostics par excès d'angioedèmes bradykiniques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire ; Angioedème ; Bradykinique ; Histaminique ; C1 inhibiteur

Abstract

Urticaria and angioedema are often associated together in clinical practice. Histaminergic angioedema and bradykinin-mediated angioedema are the two principal types of angioedema. They have a very different pathophysiology. The diagnostic approach is first and foremost a clinical one, starting with a search for the key element, urticaria. In cases with angioedema without urticaria, bradykinin-mediated angioedema has to be considered, and other clinical, laboratory and therapeutic elements need to be investigated. Lacking informative laboratory results, therapeutic tests (e.g., with tranexamic acid or anti-H1) may be considered. The prognosis of bradykinin-mediated angioedema depends on the occurrence of steroid-resistant laryngeal edema. Specific, efficacious, self-injectable treatments are available today. For that reason, making an accurate diagnosis is a priority for giving these patients security and autonomy. On the other hand, better management of patients with histaminergic angioedema will avoid misdiagnosing their angioedema as bradykinin-mediated.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Urticaria; Angioedema; Bradykinin; Histaminergic; C1 inhibitor

1. Introduction

L'« urticaire » (U) est un symptôme fréquent qui affecte jusqu'à 20 % de la population, caractérisé par la survenue de papules œdémateuses, ortiées, rosées ou érythémateuses, isolées ou confluentes. Habituellement fugace, l'éruption disparaît généralement en moins de 24 heures. Le prurit est constant et peut même être intense. Elle est souvent associée à

l'angioedème. L'urticaire peut être aiguë (lésions inférieures à six semaines) ou chronique (lésions supérieures à six semaines). L'urticaire chronique (UC) peut, dans certains cas, persister des mois, voire des années. Dans la majorité des cas d'UC, aucune cause n'est mise en évidence [1,2].

L'angioedème (AE) est un syndrome clinique se caractérisant par un gonflement localisé et soudain des tissus sous-cutanés (œdème hypodermique) et/ou sous-muqueux [3]. Cet œdème déformant et circonscrit est de la couleur de la peau. Il s'installe en quelques minutes ou en quelques heures. Il est transitoire et disparaît sans séquelle. Il est non prurigineux,

Adresse e-mail : IBoccon-gibod@chu-grenoble.fr.

mais peut être douloureux. Il est lié à l'augmentation localisée de la perméabilité vasculaire due au relargage ou à la synthèse de substances très vasoactives : histamine, leucotriènes, bradykinine... [25].

L'association de ces deux manifestations cliniques est fréquemment retrouvée : environ 40 % des patients présentant une UC ont une symptomatologie d'AE. En termes de prévalence, dans la population de patients présentant une urticaire avec ou sans AE, 40 % des patients présentent des AE avec urticaire, 10 à 20 % des patients des AE sans urticaire et 40 à 50 % des patients présentent une urticaire sans AE [4,5].

Devant une symptomatologie d'AE, les deux principaux diagnostics à évoquer sont l'AE « histaminique » et l'AE « bradykinique ».

La démarche diagnostique est avant tout clinique et la présence ou non d'urticaire est un des éléments clés du diagnostic [6].

2. Deux principaux diagnostics différentiels

2.1. Le premier, l'angioedème « histaminique »

Sur le plan physiopathologique, il est lié à une « fragilité » mastocytaire. La cellule clé est donc le mastocyte. Son activation a pour conséquence un relargage brutal d'histamine, puis de leucotriènes, de prostaglandines, et enfin de cytokines et de chimiokines responsable d'une activation excessive des vaisseaux entraînant une vasodilatation et un œdème cliniquement visible. Le plus souvent les mastocytes sont activés par différents facteurs non immunologiques, alimentaires, médicamenteux, psychologiques, physiques, environnementaux et beaucoup plus rarement par des allergènes induisant la synthèse d'IgE spécifiques se fixant à leur surface (réaction d'hypersensibilité IgE médiée).

L'AE histaminique, récidivant non allergique, est lié à la dégranulation non régulée de mastocytes fragiles, mais également probablement de polynucléaires basophiles ; il partage la même physiopathologie que l'UC et en est son reflet clinique dans les tissus profonds [7,26].

Sur le plan clinique, il est le plus souvent associé à une urticaire, concomitante ou non des épisodes d'AE [6]. Il peut donc être allergique ou non allergique. Il ne dure que quelques heures, disparaît sans séquelles et répond habituellement au traitement par antihistaminique et/ou à la corticothérapie.

2.2. Le second, l'angioedème « bradykinique »

Sur le plan physiopathologique, il est lié à l'excès plasmatique d'un médiateur clé, la bradykinine, appartenant au système des kinines qui va se fixer sur des récepteurs B2 constitutifs et spécifiques vasculaires. La bradykinine, puissant vasodilatateur, est libérée à partir du système kallikreine-kinines (Fig. 1), activé par le facteur de Hageman [8].

Il en résulte une vasodilatation et une hyperperméabilité vasculaire à l'origine de l'angioedème localisé et transitoire d'où le nom donné à cette maladie d'AE bradykinique.

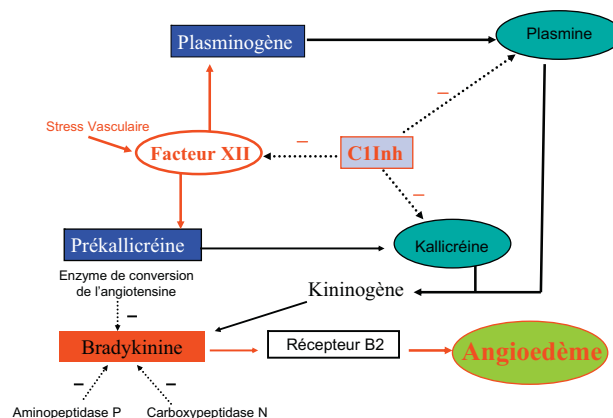


Fig. 1. Physiopathologie de l'angioedème (AE) bradykinique. L'activation du facteur Hageman (facteur XII) va permettre la synthèse de kallikreine. Celle-ci va permettre la libération de bradykinine et déclencher l'AE. Le système est contrôlé par le C1 inhibiteur (C1Inh) et les enzymes participant à la dégradation de la bradykinine. La plasmine amplifie le phénomène en activant le facteur de Hageman. L'acide tranexamique permet un contrôle de la cascade en bloquant l'activité et la synthèse de la plasmine.

D'après L. Bouillet, et al. *Rev Med Interne* 2011;32:225-31.

Sur le plan clinique, l'AE est isolé, de la couleur de la peau, non prurigineux, sans urticaire associée [6], Il dure 24 à 72 heures et disparaît sans séquelles. Les localisations sont multiples (visage, périphériques, ORL, tractus intestinal, urinaire, génital...). Le pronostic est lié à l'atteinte laryngée, corticorésistante (25 % de décès en l'absence de thérapeutique adaptée) [9] et à l'atteinte abdominale, responsable de crises subocclusives hyperalgiques parfois compliquées de choc hypovolémique [10,11].

Les AE bradykiniques comprennent les A0 héréditaires (AEH) de type I et II associés à un déficit en C1 inhibiteur (C1Inh), les AEH de type III (sans déficit en C1Inh), les AE acquis associés à un déficit acquis en C1Inh, les AE iatrogènes liés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI).

Le diagnostic différentiel de ces deux types d'AE reste essentiel à faire tant sur le plan thérapeutique que pronostique. En effet, la physiopathologie de ces deux types d'AE n'ayant rien de commun, chacun doit pouvoir bénéficier de traitements spécifiques très différents. De plus, dans l'AE bradykinique, l'œdème laryngé peut être fatal dans 25 % des cas en l'absence de traitement spécifique alors qu'il ne l'est pas a priori, dans l'AE histaminique récidivant non allergique de l'UC.

3. Quelle démarche diagnostique ?

3.1. La première étape clé : l'étape clinique

Il s'agit tout d'abord d'identifier l'AE en tant que tel (syndrome clinique tel que décrit ci-dessus) et d'écarter tout diagnostic différentiel d'AE : œdèmes généralisés, permanents, inflammatoires, infectieux...

3.2. La deuxième étape : s'agit-il plutôt d'un angioedème histaminique ?

Compte tenu de la plus grande fréquence de cette pathologie, nous retiendrons en premier lieu les éléments en faveur de celle-ci à savoir :

- une urticaire est-elle associée ?
- la durée des AE est-elle courte (< 24 h) ?
- une prophylaxie au long cours par des traitements antihistaminiques a-t-elle déjà été proposée et efficace ?

3.2.1. La présence d'urticaire concomitante ou non des épisodes d'angioedème

L'éruption cutanée urticarienne, ou « urticaire » est en effet la première clé essentielle du diagnostic différentiel entre AE histaminique et bradykinique. Cependant, certains AE histaminiques ne présentent pas d'épisodes d'urticaire (AE isolés). Zingale et al. [4] ont analysé les causes d'AE dans leur centre de soins. En dix ans, ils ont reçu 776 patients pour un AE isolé : 49 % de ces AE étaient histaminiques (16 % d'origine allergique, 33 % autres causes) ; 41 % étaient d'origine bradykinique (25 % associés à une anomalie du C1Inh, 11 % liés à la prise d'IEC, 5 % idiopathiques) ; 7 % étaient liés à une maladie infectieuse ou auto-immune ; 3 % à d'autres causes.

L'absence d'« urticaire » n'exclut donc pas le diagnostic d'AE histaminique, toujours plus fréquent que l'AE bradykinique.

Pour cette population d'AE isolés, le diagnostic différentiel reste de fait délicat et la réponse aux thérapeutiques spécifiques (prophylaxie par anti-H1 au long cours, corticothérapie) pourra être une aide au diagnostic.

3.2.2. Identifier la durée de l'angioedème

Un AE histaminique ne dure souvent que quelques heures (< 24 heures). Un AE bradykinique dure deux à trois jours : il ne dure jamais quelques heures [4,11,12].

3.2.3. Angioedème histaminique

En faveur d'un AE histaminique, on retiendra :

- la présence d'une urticaire ;
- la courte durée des AE (quelques heures) ;
- notion de terrain atopique, et/ou cause allergique identifiée ;
- la réponse à la corticothérapie en crise ;
- la réponse aux traitements antihistaminiques au long cours.

3.3. La troisième étape : s'agit-il plutôt d'un angioedème bradykinique ?

Certaines caractérisations de l'angioedème vont au contraire orienter fortement vers une origine bradykinique : AE isolé, sans urticaire associée, crises douloureuses abdominales récidivantes, exacerbation lors des grossesses ou sous pilule OP, contexte familial... À savoir :

- absence d'urticaire associée ?
- existe-t-il des crises douloureuses abdominales ?

- prise d'IEC ou de sartans ?
- déclenchement ou aggravation sous pilule œstroprogestative (OP) ou lors des grossesses ?
- contexte familial ?

Certains éléments thérapeutiques sont aussi importants à considérer : corticorésistance des crises et inefficacité du traitement de fond par antihistaminiques.

3.3.1. Le rash réticulé

Un « rash réticulé » peut précéder la crise d'AE bradykinique et disparaître spontanément avec elle : il est non prurigineux, et par conséquent ne devrait pas être confondu avec une urticaire !

3.3.2. Les crises douloureuses abdominales

Elles sont rapportées chez plus de 75 % des patients d'AE bradykinique [11,12]. Ces crises correspondent à des tableaux pseudo-occlusifs avec douleurs intenses, vomissements et diarrhées. Une ascite peut être retrouvée ainsi qu'une hémococoncentration. Dans un quart des cas, les crises abdominales précèdent les œdèmes périphériques.

3.3.3. Le contexte familial

L'AEH est associée à une anomalie génétique de transmission autosomique dominante. Les formes hétérozygotes sont majoritaires. Plus de 200 mutations différentes ont été rapportées pour les AEH type I et II [13]. Il existe une grande variabilité phénotypique inter- et intrafamiliale. Un tiers des patients d'AEH n'a pas d'antécédent familial : le parent porteur de la maladie peut être asymptomatique ou il peut s'agir d'une mutation « de novo ».

3.3.4. L'œstrogénosensibilité

Les crises d'AE bradykiniques peuvent être influencées par les modifications hormonales chez la femme (grossesses, menstruations, prise d'estroprogestatifs). L'AE bradykinique de type III peut être révélé, déclenché ou aggravé par la prise d'estroprogestatifs et/ou les grossesses [14].

3.3.5. Angioedème bradykinique

En faveur d'un AE bradykinique, on retiendra :

- l'absence d'urticaire associée ;
- la durée plus grande des crises d'AE (24 à 72 heures) ;
- l'existence de crises douloureuses abdominales ;
- un contexte familial ;
- la corticorésistance ;
- l'inefficacité des traitements antihistaminiques au long cours ;
- certains facteurs déclenchants (le stress, traumatismes même minimes physiques ou émotionnels, les extractions dentaires, les intubations orotrachéales, la prise d'œstroprogestatifs, d'IEC ou d'AAII).

3.3.6. Les examens biologiques

Devant une clinique d'AE plutôt bradykinique, il faudra demander un dosage pondéral (technique de néphélométrie) et

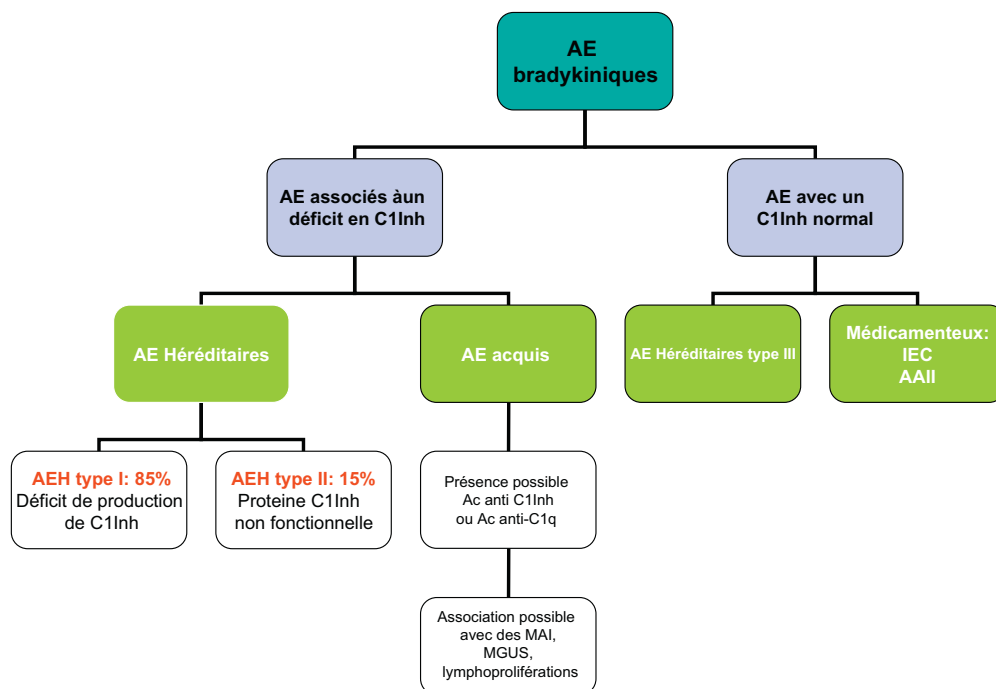


Fig. 2. Classification des différents types d'angioedèmes bradykiniques. AE : angioedème ; MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; MAI : maladie auto-immune ; AEH : angioedème héréditaire ; C1Inh : C1 inhibiteur.

D'après L. Bouillet, et al. Rev Med Interne 2011;32:225–31.

fonctionnel de C1Inh (méthode enzymatique) et un dosage de C4. Le dosage du C1q peut être utile pour éliminer une forme acquise.

Le dosage de C1Inh permet de différencier plusieurs types d'AE bradykiniques [24] : ceux associés à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en C1Inh soit héréditaires, l'AEH de type I (85 %) par défaut de synthèse de C1Inh (antigénémie inférieure à 50 %) et le type II (15 %) lié à la production d'une protéine non fonctionnelle (antigénémie normale et activité fonctionnelle inférieures à 50 %) soit acquis (AEA de type I ou II). Les AE à C1Inh normal peuvent être héréditaires (AEH de type III) ou d'origine médicamenteuse (IEC, AAIL...) (Fig. 2) [23].

Afin de mieux caractériser les AEH de type III, des tests évaluant les activités kininogénases et kininases sont en cours de développement. En cas de suspicion d'AEH de type III, la recherche de mutation sur le gène du facteur de Hageman peut être proposée [15,30] même si elle est rarement positive (15 % des cas).

Au final, le diagnostic différentiel principal de l'AE histaminique reste donc avant tout l'AE bradykinique de type III associé à un C1Inh normal. Dans l'AEH de type III, volontiers œstrogénodépendant, les dosages étant normaux, le diagnostic est alors évoqué sur la clinique (identique à celle des types I et II) et l'efficacité de l'acide tranexamique.

L'AE histaminique et l'AEH de type III ont en commun le fait de ne pas avoir de diagnostic biologique spécifique validé pour confirmer le diagnostic. Leurs diagnostics reposent donc sur un faisceau d'arguments cliniques.

Si le dosage de C1Inh pondéral et fonctionnel est normal, et que la suspicion d'un AE bradykinique est forte, on pourra donc

proposer un test thérapeutique à l'acide tranexamique pour conforter le diagnostic d'AE de type III.

3.4. La réponse aux thérapeutiques spécifiques

3.4.1. En cas de forte suspicion d'angioedème bradykinique

3.4.1.1. Le test thérapeutique prophylactique. Afin de renforcer la présomption d'un AE bradykinique, un test thérapeutique à l'acide tranexamique pourra être proposé. Cette molécule agit en inhibant la synthèse de la plasmine et l'activation du facteur de Hageman [8,16] (Fig. 1). Utilisé en traitement de fond (à la dose d'un gramme trois fois par jour), il doit permettre une diminution de la fréquence et/ou de l'intensité des crises d'au moins 50 % en cas d'AE bradykinique [16].

3.4.1.2. Le traitement des crises sévères. En cas de crise sévère (œdème laryngé, ORL, de la face ou crise abdominale sévère avec EVA supérieure à 5), des traitements spécifiques pourront être rapidement nécessaires (concentré de C1Inh ou icatibant, antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine) [27] et un avis spécialisé demandé au CREAK (centre de référence des angioedèmes) [17].

3.4.1.3. Supprimer les facteurs déclenchants et/ou aggravants. Autant que faire se peut, les facteurs déclenchants ou aggravants de l'AE bradykinique (pilules œstrogénostatiques [OP], IEC ou AAIL) doivent être identifiés et supprimés. Les pilules OP méritent d'être remplacées par des macroprogestatifs bien tolérés, et pouvant même améliorer les patientes. Dans le cas où

le facteur déclenchant est incontournable (intervention chirurgicale, soins dentaires...), une prophylaxie par concentré de C1Inh devra être mise en place pour limiter le risque d'œdème laryngé pouvant être déclenché par le geste [18].

3.4.2. En cas de forte suspicion d'angioedème histaminique

Les antihistaminiques H1 de seconde génération représentent aujourd'hui le traitement de référence des AE histaminiques [29,32]. Ils sont généralement efficaces et leurs effets secondaires moins importants que ceux de première génération, tout en ayant l'AMM dans cette indication [19]. Moins de 10 % des cas d'UC sont considérés comme résistants. Pour ces dernières, des modalités de prescription sont actuellement discutées, comme l'augmentation de la dose d'anti-H1 en évaluant le rapport bénéfice risque et des thérapeutiques alternatives proposées [28,31].

3.4.2.1. Le test thérapeutique prophylactique. Afin de renforcer la présomption d'un AE histaminique, un test thérapeutique prophylactique par anti-H1 pourra être proposé tout d'abord aux doses AMM (selon la conférence de consensus française) [20], puis aux doses supérieures si besoin. Dans les recommandations européennes de 2009 [1], il est noté que près de la moitié des UC ne sont pas améliorées par une dose « standard », conduisant à augmenter cette dose jusqu'à quatre fois. Des études récentes réalisées dans différents types d'U (U au froid, U commune) viennent conforter cette attitude thérapeutique montrant une meilleure efficacité sans majorer les effets secondaires [21]. Il conviendra donc de ne pas hésiter à adapter les doses d'anti-H1 en fonction de la réponse du patient [20] tout en se rappelant que l'UC est parfois spontanément régressive !

3.4.2.2. Éliminer les facteurs déclenchants et/ou aggravants. Certains médicaments histamino-libérateurs (opiacés, codéine...) sont susceptibles d'aggraver l'UC, en étant bien souvent responsables de poussées aiguës d'AE ou d'U : ils doivent donc être évités. Vingt-cinq à 50 % des UC sont aggravées, voire déclenchées par l'aspirine ou les AINS, par un mécanisme non allergique. Il peut être judicieux d'identifier une surconsommation d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs, considérés comme facteurs aggravants non spécifiques.

L'abstention de toute corticothérapie est préconisée par Augéy et al. en raison, en outre de la résistance aux anti-H1 induite par les corticoïdes, mais aussi de l'absence de risque vital dans les UC communes [22], sans compter la difficulté de contrôle de prise itératives injustifiées des patients.

4. Conclusion

« Urticaire » et « angioedème » sont fréquemment associés en pratique clinique. L'AE « histaminique » d'origine mastocytaire et l'AE « bradykinique » sont les deux principaux diagnostics d'AE et leur physiopathologie n'a rien de commun. La démarche diagnostique reste avant tout clinique : la présence

d'une urticaire est le premier élément clé du diagnostic. Devant un AE isolé, sans urticaire associée, un AE bradykinique doit être évoqué et d'autres éléments cliniques, biologiques et thérapeutiques recherchés. Nous ne disposons pas aujourd'hui de biologie spécifique validée pour confirmer le diagnostic d'AE bradykinique à C1Inh normal : des tests thérapeutiques doivent donc être proposés (acide tranexamique). Le pronostic vital des AE bradykiniques est lié à l'œdème laryngé, corticorésistant. Des traitements spécifiques efficaces, auto-administrables sont disponibles aujourd'hui : il est donc essentiel de faire ce diagnostic, et d'en limiter l'errance pour faire gagner sécurité et autonomie à nos patients. Une meilleure prise en charge des AE histaminiques permettra aussi de soulager un plus grand nombre de patients et d'éviter des diagnostics par excès d'angioedèmes bradykiniques.

Déclaration d'intérêts

Je soussignée, Dr I. Boccon-Gibod déclare être consultante pour les laboratoires Shire et Behring.

Références

- [1] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1427-43.
- [2] Doute M-S, Joly P. Management of chronic urticaria: consensus conference's recommendations. *Rev Med Interne* 2003;24(10):637-9.
- [3] Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001;144(4):708-14.
- [4] Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006;175(9):1065-70.
- [5] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64(10):1417-26.
- [6] Termino VM, Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121(4):282-6.
- [7] Nosbaum A, Augéy F, Nicolas J-F, Bérard F. Pathophysiology of urticaria and therapeutic approaches. *Rev Med Interne* 2010;31(Suppl. 1):S18-22.
- [8] Davis 3rd AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3-9.
- [9] Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001;161(5):714-8.
- [10] 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(3):619-27.
- [11] Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120(11):987-92.
- [12] Vitrat-Hinckey V, Gompel A, Dumestre-Perard C, Boccon-Gibod I, Drouet C, Cesbron JY, et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65(10):1331-6.
- [13] Agostoni E, Aygoren-Pursun KE, Binkley A, Blanch K, Bork L, Bouillet C. Bucher hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114 Suppl.:S51-131.
- [14] Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008;11:484.e1-4.

- [15] Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angioedema type III presented with C1Inhibitor cleavage and a missense mutation in F12 gene. *Br J Dermatol* 2007;156:1063–5.
- [16] Bouillet L, Drouet C, Ponard D, Massot C. Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioedèmes non histaminiques. *Rev Med Interne* 2004;25:924–6.
- [17] Floccard B, Crozon J, Rimmelé T, Vulliez A, Coppere B, Chamouard V, et al. Management of bradykinin-mediated angioedema. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:578–88.
- [18] Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58–64.
- [19] Doutre MS. Treatment of chronic urticaria: what's new? *Rev Fr Allergol* 2011;51:125–412.
- [20] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; Société française de dermatologie. Management of chronic urticaria. Recommendations (long text). *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:182–92.
- [21] Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult to treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672–9.
- [22] Augey F, Guillot-Pouget I, Gunera-Saad N, Berard F, Nicolas JF. Effet de l'arrêt des corticoides au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:21–5.
- [23] Bouillet L, Boccon-gibod I, Massot C. Les angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. *Rev Med Interne* 2011;32:225–31.
- [24] 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;6:24–36.
- [25] Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):373–92.
- [26] Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):777–87.
- [27] Frank MM, Jiang H. New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):272–80.
- [28] Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(5):403–11 [quiz 412–4, 468].
- [29] Belsito DV. Second generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Drugs Dermatol* 2010;9:503–12.
- [30] Cichon L, Martin HC. Hennies Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098–104.
- [31] Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:S9.
- [32] Maurer M, Weller K, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66:317–30.