



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 441–446

REVUE FRANÇAISE  
D'ALLERGOLOGIE  
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Revue critique

## Classification et diagnostic biologique des angioedèmes

### Classification and biological diagnostic of angioedema diseases

C. Drouet<sup>a,\*</sup>, D. Ponard<sup>b</sup>, N. Monnier<sup>c</sup>, J. Lunardi<sup>c</sup>, J.-L. Bosson<sup>d</sup>

<sup>a</sup> GREPITIMC-IMAG CNRS 5525, centre de référence angioedème, université Joseph-Fourier–Grenoble-1, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'immunologie, centre de référence angioedème, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble, France

<sup>c</sup> Laboratoire de biochimie et génétique moléculaire, centre de référence angioedème, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble, France

<sup>d</sup> TIMC-IMAG CNRS 5525, CIC Inserm, université Joseph-Fourier–Grenoble-1, CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble, France

Reçu le 22 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008

Disponible sur Internet le 19 mars 2008

#### Résumé

L'angioedème est une situation pathologique associée à la production ou l'accumulation de kinines au niveau de l'endothélium. Les angioedèmes peuvent se classer selon l'origine de la perturbation, soit par augmentation d'activités protéolytiques vis-à-vis de kininogènes (perte du contrôle par C1 Inhibiteur ou échappement des protéases au contrôle), soit par l'accumulation des kinines du fait d'un faible catabolisme. Le diagnostic chez les patients doit reconnaître les anomalies du contrôle par C1 Inhibiteur, le gain de fonction des kininogénases productrices des kinines ou la diminution de l'activité des enzymes responsables de leur catabolisme (kininases).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

The angioedema disease represents a situation associated with production or accumulation of kinins at the endothelial cell surface. A classification of the different forms of the disease can be proposed upon the bases of the metabolic failure, either from the increased proteolytic activities towards kininogens (decreased control by C1 Inhibitor, escape to this control) or from the kinin accumulation associated with the decreased catabolism. The diagnostic must describe the failure of the C1 Inhibitor control, the gain of function of the kinin-producing kininogenases or the decreased activities of the proteases needed for kinin catabolism (kininases).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Angioedème ; Kinines ; Kininogénase ; Kininase ; C1 Inhibiteur ; Complément

**Keywords :** Angioedema; Kinins; Kininogenase; Kininase; C1 Inhibitor; Complement

#### Introduction

L'angioedème est une situation pathologique s'exprimant par une fuite capillaire, avec gonflement des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. Cette fuite capillaire est associée à la production pathologique de kinines, notamment de la bradykinine (BK), par coupure d'un kininogène. Ce qui rend la maladie résistante aux anti-histaminiques. La Fig. 1 illustre un kininogène, le kininogène de haut poids moléculaire, avec ses domaines moléculaires impliqués dans

ses fonctions biologiques et la position de la coupure produisant BK. La compréhension actuelle des processus gouvernant la formation et le catabolisme des kinines, avec les interactions des ligands vis-à-vis des récepteurs, permet de proposer une classification argumentée des angioedèmes et ainsi, de mieux assurer le diagnostic biologique de la maladie.

#### 1. Bases de la classification des angioedèmes

L'expression clinique de l'angioedème (AO) est similaire chez les patients. Par conséquent une classification fondée sur la clinique restera difficile. L'étiopathogénie de

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [CDrouet@chu-grenoble.fr](mailto:CDrouet@chu-grenoble.fr) (C. Drouet).

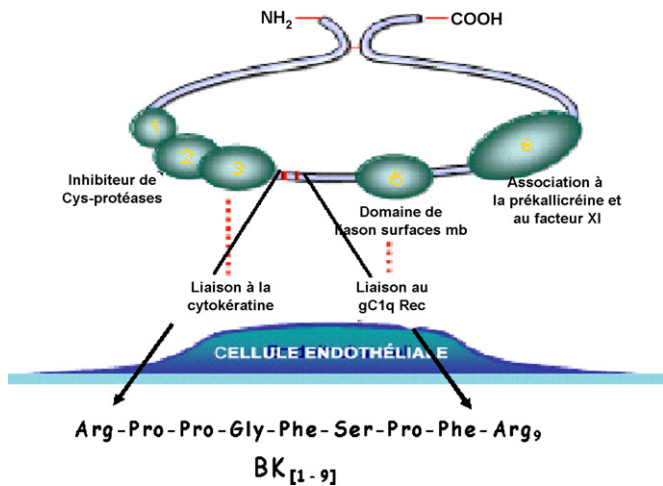


Fig. 1. Représentation schématique du kinogène de haut poids moléculaire (modèle modifié de Kaplan et al. [30], avec la permission de l'éditeur). Le schéma présente les différents domaines fonctionnels de la protéine et le site de la coupure par les kinogénases, responsables de la production de bradykinine. Les données structurales du kinogène de haut poids moléculaire sont accessibles avec l'identifiant P01042. BK<sub>[1-9]</sub>, bradykinine.

l'angioedème est multifactorielle, mais des groupes peuvent être individualisés. Sur la base métabolique, on distinguera ainsi :

- les AO associés à une forte activité kinogénase, soit par déficit du contrôle par C1 Inhibiteur (C1Inh), soit par un gain de fonction protéolytique non contrôlable ;
- les AO avec un catabolisme insuffisant des kinines ;
- divers AO iatrogènes dépendant de l'usage d'antagonistes de récepteurs cellulaires.

### 1.1. Les AO associés à une forte activité kinogénase

#### 1.1.1. Déficit du contrôle des protéases par C1Inh

1.1.1.1. L'AO héréditaire (AOH) par déficit en C1Inh (OMIM 106100). L'AO héréditaire (AOH) par déficit en C1Inh

(OMIM 106100) est une maladie à transmission autosomique dominante (incidence estimée à 1/30 000 à 1/100 000 ; URL <http://www.orpha.net>). La maladie a été reconnue associée à une baisse de la fonction du contrôle de C1Inh en 1963, avec le premier diagnostic biologique de l'angioedème. C'est en 1987 qu'ont été identifiées les premières anomalies affectant le gène *SERPING1/C1NH*, qui code pour C1Inh, protéine circulante à activité serpine (*Ser-Protease Inhibitors*). Plus de 200 mutants indépendants ont été répertoriés dans la base de données des mutations (URL <http://www.hae.enzim.hu>). C1Inh contrôle plusieurs protéases à Sérine à activité kinogénase ; il s'agit de protéases de la phase contact (facteur Hageman et kallistéine plasmatique), de la fibrinolyse (plasmine, activateur du plasminogène) ou du complexe  $\overline{C1}$  (Tableau 1). Dans 85 % des cas, le déficit est quantitatif, il est dû à une diminution de l'expression de C1Inh plasmatique (AOH type I [AOH-I]). Les 15 % restant correspondent à diverses mutations responsables d'une expression dysfonctionnelle de la glycoprotéine C1Inh (AOH type II [AOH-II]) [1]. Cette forme d'AOH, la mieux caractérisée, correspond à environ 25 % des patients vus lors d'une consultation spécialisée d'angioedème sur un groupe de 776 sujets [2].

1.1.1.2. Deux formes avec déficit en C1Inh acquis (AOA) sont décrites [3]. Ces événements sont rares. Le type I est associé à une hyperconsommation de C1Inh, le plus souvent associée à un désordre lymphoprolifératif ou auto-immun [4]. Il constitue parfois un élément prémonitoire de l'hémopathie, parfois de plusieurs années. L'AOA de type II est associée à la présence d'anticorps anti-C1Inh bloquant l'activité de C1Inh ou accélérant son catabolisme [5,6]. Il est souvent associé à une dysglobulinémie d'origine indéterminée, à une hémopathie ou à une maladie dysimmunitaire.

#### 1.1.2. AO de type III, avec fonction normale de C1Inh

Cette forme d'AO héréditaire (AOH-III ; OMIM 610618) n'a tout d'abord été identifiée que chez la femme [7–10]. Les crises d'AO sont nettement favorisées par l'imprégnation estrogénique au cours des grossesses et lors de la prise de

Tableau 1  
Contrôle des protéases cibles de C1Inh par différentes serpines [31]

Ser-protéases	Serpines (inhibiteurs de Ser-protéases)			
	C1 Inhibiteur (%)	$\alpha 2$ antiplasmine (%)	$\alpha 2$ macroglobuline (%)	$\alpha 1$ antitrypsine (%)
$\overline{C1r}$ & $\overline{C1s}$	100	–	–	–
MASP-2 <sup>a</sup>	100	–	–	–
Facteur XIIa	90	3	5	–
Facteur XIIIf	74	26	–	–
Kallistéine	43–84	–	16–57	–
Facteur XIa	8	–	–	68
Plasmine <sup>b</sup>	5–10	64–89	7–23	–
tPA <sup>c</sup>	1–5	–	–	–

Les pourcentages apprécient l'importance de la participation de C1Inh, de l' $\alpha 2$  antiplasmine, de l' $\alpha 2$  macroglobuline et de l' $\alpha 1$  antitrypsine dans le contrôle de chacune des protéases cibles.

<sup>a</sup> MASP-2 : MBL-associated Serine-Protease-2 (voie des lectines du complément).

<sup>b</sup> Il a été observé que C1Inh est susceptible à la coupure par la plasmine sans produire les complexes serpine-protéase correspondants, avec en conséquence une consommation de C1Inh.

<sup>c</sup> tPA : activateur tissulaire du plasminogène (fibrinolyse).

pilules contraceptives estroprogestatives (voir A. Gompel, ce numéro). En dehors de ces états, la fonction de C1Inh est normale/subnormale, le gène *SERPING1* codant pour C1Inh ne présente pas d'anomalie. Actuellement sont aussi décrits des cas masculins [11,12]. Les patients peuvent être sensibles au traitement par l'acide tranexamique [10,13].

L'identification de l'AOH-III est récente (2006), elle est le fruit de travaux développés sur les hypothèses suivantes. Les hormones sexuelles, estrogènes et androgènes, ont une influence sur les niveaux de C1Inh, du facteur Hageman [7,14] et de la prékallitréine plasmatique [15]. Sur les niveaux de la protéine C1Inh, ces deux hormones ont des effets antagonistes : les androgènes augmentent les niveaux de C1Inh et réduisent les crises d'AO, les estrogènes diminuent les taux de C1Inh, augmentant ainsi la probabilité de survenue d'AO [16]. Chez la femme, l'antigénémie du facteur Hageman augmente discrètement en réponse à l'usage d'estrogènes exogènes, par le fait d'une séquence de type « élément de réponse aux estrogènes » (ERE) dans le promoteur du gène *F12* [17]. Il a été suggéré qu'une mutation dans l'ERE aurait pour conséquence une forte augmentation de l'activité du facteur Hageman en réponse à de hauts niveaux d'estrogènes [7]. Le facteur Hageman et la prékallitréine développés dans ces conditions et impliqués dans le pouvoir kininogène du système de contact, peuvent constituer ainsi une cause des symptômes d'AO acquis liés à la prise d'estrogènes. Mais aucune mutation n'a été reconnue dans les séquences ERE en 5' du gène chez les cas familiaux [16].

L'AOH-III ou angioedème estrogéno-sensible, se rapproche de la forme qualifiée d'angioedème idiopathique non histaminique, avec la susceptibilité à l'acide tranexamique [18]. Il se caractérise par une activité protéase plasmatique élevée vis-à-vis d'un kininogène, activité devenue autonome et insensible aux contrôles physiologiques. Par le criblage systématique de gènes codant pour ces protéases dans des familles informatives, ont été identifiées les mutations faux-sens p.Thr328Lys/Arg (c.1032C > A/G) sur le gène *F12* [19,20]. Cette mutation se situe dans un domaine stratégique pour l'activation du proenzyme. La substitution du résidu Thr en position 328 par le résidu Lys ou –Arg introduit une charge électropositive supplémentaire dans le domaine d'interaction avec les surfaces porteuses de charges négatives (Fig. 2). La conséquence de cette anomalie est un gain de fonction kininogénase, objectivée vis-à-vis du substrat Pro-Phe-Arg, représentatif du substrat naturel kininogène de haut poids moléculaire.

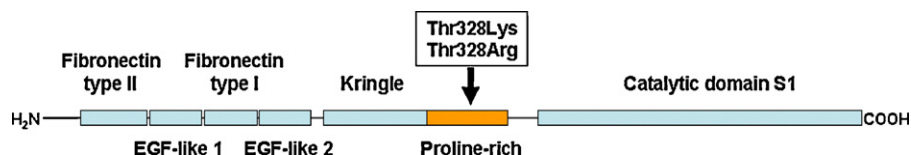


Fig. 2. Représentation schématique du facteur Hageman avec les mutations sur le codon 328 [19,20]. Le facteur Hageman est une Ser-protéase douée d'activité kininogénase (ayant les kininogènes pour substrats) avec le domaine catalytique S1 porté par la chaîne L C-terminale. La partie N-terminale constitue la chaîne H et présente des domaines structuraux des types fibronectine et EGF, et deux domaines contigus Kringle et poly-Pro caractéristiques de cette Ser-protéase. Ces domaines riches en résidus chargés + lui permettent des interactions avec les surfaces électro-négatives (par exemple, les phospholipides membranaires). Les deux mutations faux-sens repérées dans le domaine poly-Pro sont indiquées par une flèche.

Un bilan préliminaire fait paraître moins de 30 % d'anomalie moléculaire du gène *F12*, suggérant l'existence d'autres mutations dans le gène *F12* ou dans d'autres gènes de susceptibilité pour l'AOH-III.

## 1.2. Les AO associés à un défaut de catabolisme des kinines

Il s'agit d'AO assez fréquemment iatrogènes. La présentation de cas familiaux avec la baisse du catabolisme des kinines pour seule anomalie reconnue doit identifier cette forme pathologique.

### 1.2.1. AO associés aux inhibiteurs des métalloprotéases du catabolisme de BK et des-Arg9-BK

Il s'agit des AOs associés à deux classes thérapeutiques :

- inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA type enalapril) ;
- inhibiteurs mixtes de l'iECA et de l'endopeptidase neutre (omapatrilat ; aussi appelés vaso-peptidase inhibiteurs).

Ces AO sont assez fréquents, de l'ordre de 1 % des patients traités [21]. Ils concernent des patients avec des traitements anti-hypertenseurs au long cours, prolongeant une situation à risque et rendant le diagnostic difficile pour les cliniciens. Les patients les plus exposés se présentent avec une faible activité kininase portée par l'aminopeptidase P (APP ; OMIM 300145 & 610618), comme démontré dans les rapports : premièrement, Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril (OCTAVE, 25 000 patients) avec une incidence de l'angioedème de 2,17 % dans le groupe omapatrilat et de 0,68 % dans le groupe enalapril, sur la sélection des caucasiens non fumeurs [22] et deuxièmement, des patients porteurs du polymorphisme c.-2399C > A dans la région 5' du gène *XPNPEP2* codant pour l'APP membranaire [23]. Ce polymorphisme et la diminution de l'activité APP qui s'y associe, est en outre considéré comme un facteur de sévérité des AOH-I/II [24].

### 1.2.2. AO associés à une baisse de l'activité dipeptidylpeptidase IV

Il semblerait s'agir essentiellement d'AO iatrogènes [25,26]. L'activité dipeptidylpeptidase IV a été ainsi montrée abaissée dans les situations d'AO associés à la prise d'iECA.

Tableau 2  
Diagnostic différentiel des angioedèmes associés à une activité kininogénase

	Angioedème héréditaire I/II (OMIM <sup>a</sup> 106100)		Angioedème acquis		Angioedème héréditaire III (OMIM <sup>a</sup> 610618)
	Type I	Type II	Type I	Type II	
C1Inh fonction	↓↓ <sup>b</sup>	↓↓ <sup>b</sup>	↓↓ <sup>b</sup>	↓↓ <sup>b</sup>	N ou ↓ <sup>c</sup>
C1Inh antigénémie	↓	N ou ↑	↓	↓	N
C4 antigénémie	↓ <sup>d</sup>	↓ <sup>d</sup>	↓	↓	N
C3 antigénémie	N	N	N	N	N
C1q antigénémie	N	N	↓	↓ parfois N	N
CH50	↓	↓	↓	↓	N
Anti-C1Inh	Absence	Absence	Absence	Présence	Absence
Kininogénase	↑	↑	↑	↑	↑ à ↑↑↑
Anomalie génétique	Présente dans le gène <i>SERPING1</i>				Présente au moins dans le gène <i>F12</i>

Les angioedèmes sont identifiés par l'exploration du complément (fonction de C1Inh sur plasma ; antigénémies des protéines, CH50 et anticorps sur sérum) et de l'activité kininogénase plasmatique.

<sup>a</sup> Online Mendelian Inheritance in Man (URL; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

<sup>b</sup> Fonction de C1Inh abaissée à 30 % de la valeur de référence.

<sup>c</sup> Fonction de C1Inh jamais abaissée à moins de 50 % de la valeur de référence.

<sup>d</sup> Antigénémie de C4 parfois normale.

### 1.3. AO associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Des manifestations d'AO peuvent se développer chez les patients soumis à une thérapeutique par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (appelés communément les sartans). La survenue de crises d'AO a été rapportée au cours de traitement par Losartan. Elles cèdent à l'arrêt du traitement [27].

### 1.4. AO associés aux antagonistes des récepteurs de leucotriène LT1

Ces médicaments (chef de file montelukast) sont développés pour le traitement des rhinites allergiques et l'asthme [28]. La survenue d'AO représente un effet indésirable de cette classe thérapeutique.

## 2. Bases du diagnostic biologique des angioedèmes

### 2.1. Déficit en C1Inh, angioedèmes héréditaires et acquis

Le diagnostic est porté par la baisse marquée de la fonction de C1Inh, avec moins de 30 % de fonction résiduelle (Tableau 2). Le déficit en C1Inh est associé en outre par la forte baisse de l'antigénémie de C4 (et de C2 s'il est exploré) suite au clivage par les protéases de C1 non contrôlées. Les situations de normalité de C4 peuvent être observées, mais restent rares [29]. L'antigénémie de C3 est toujours normale, et parfois, une modeste hypocomplémentémie (CH50 entre 50 et 70 %) accompagne la baisse de C4. Dans les AOH-I, antigénémie et fonction de C1Inh sont très affaiblies. Le diagnostic d'AOH-II est porté sur l'expression des deux allèles codant pour C1Inh, objectivé par une antigénémie de C1Inh normale et l'existence de deux formes circulantes de C1Inh (Fig. 3).

Le diagnostic des formes acquises associe en plus la baisse de C1q (type I) et la présence d'anticorps anti-C1Inh (type II).

Le Tableau 2 propose l'argumentaire pour distinguer chacune de ces formes.

Lorsque le diagnostic d'AOH-I ou -II est posé, les anomalies génétiques sont recherchées dans le gène *SERPING1*. Il s'agit de mutations faux-sens ou non-sens (42,2 %), portant sur les séquences introniques d'épissage (9,4 %), de courtes délétions/insertions (30,9 %), de réarrangements avec délétions/insertions portant sur de grands segments (16,8 %) ou de mutations sur des séquences en 5' du gène (0,7 %). La fréquence des mutations *de novo* (plus de 20 %) doit faire recommander la recherche individuelle de l'anomalie génétique chez des sujets avec AO clinique dans des familles où la fonction de C1Inh serait conservée.

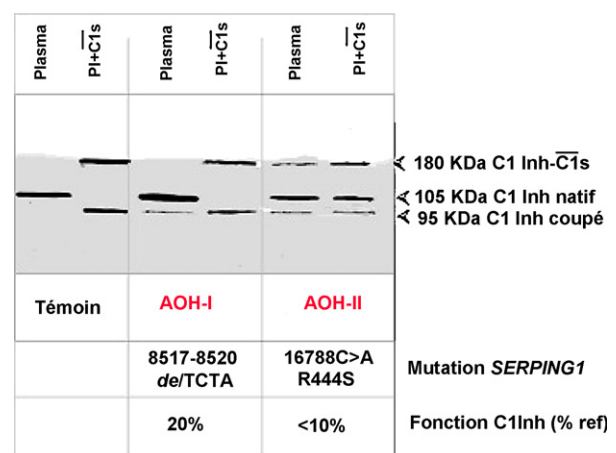


Fig. 3. Formes circulantes de C1 Inhibiteur examinées par immunoblot du plasma. La forme native de C1Inh est de 105 kDa. La réaction vis-à-vis de la protéase-cible s'ensuit de l'association serpine-protéase à 180 kDa, (cas de CTs) et d'une coupure avec la production de la forme à 95 kDa (forme mineure). Dans les situations de type II, l'allèle pathologique s'exprime, avec l'incapacité à contrôler la protéase-cible et l'espèce à 105 kDa conservée après incubation du plasma avec CTs. AOH-I, AOH-II ; angioedème héréditaire de type I, - de type II, respectivement.

Tableau 3  
Angioedèmes par anomalie des kininases

	Déficit aminopeptidase P (OMIM <sup>a</sup> 300145)	Baisse de la carboxypeptidase N (OMIM <sup>a</sup> 212070 & 603103) ou de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (OMIM <sup>a</sup> 106180)	
Fonction de C1Inh	N	N	N
APP <sup>b</sup>	↓ à ↓↓	N	N
CPN <sup>c</sup>	N	↓ à ↓↓	N
ACE <sup>d</sup>	N	N	↓ à ↓↓
Polymorphisme génétique	-2399A (gène <i>XPNPEP2</i> ) [23]		
Signification pathologique	Association à des cas familiaux d'angioedème, Facteur de sévérité pour les AOH-I/II ou -III		

<sup>a</sup> Online Mendelian Inheritance in Man (URL; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

<sup>b</sup> APP : aminopeptidase P.

<sup>c</sup> CPN : carboxypeptidase N.

<sup>d</sup> ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.

## 2.2. Angioedème de type III

Comme décrit dans le [Tableau 2](#), le diagnostic de l'AOH-III est porté par l'activité kininogénase plasmatique, parfois très forte, associée à la normalité des paramètres du complément [10,12,19]. Chez les patients, on relève, en outre, une baisse des proenzymes activables par des charges négatives. En période de crises, la fonction de C1Inh dans le plasma peut s'abaisser jusqu'à la moitié de la valeur cible par coupure protéolytique [10,12] : C1Inh ne contrôle pas la protéase, mais il est substrat de l'enzyme.

L'anomalie génétique responsable du gain de fonction peut être recherchée sur l'exon 9 du gène *F12*, avec l'identification faux-sens décrite ci-dessus (§ 1.1.2).

## 2.3. Les anomalies des kininases

Les activités d'une ou de plusieurs kininase(s) peuvent être abaissées. Associée à un AOH des types I/II ou III, une telle observation contribue à la sévérité de la maladie. Il a été ainsi estimé sur une population d'AOH-I et -II que le risque de développer une maladie sévère diminue de 10,7 % dès lors que l'activité de l'APP s'élève de 1 nmol mL<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> et de 4,6 % pour une augmentation de la CPN de 1 nmol mL<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> [24]. Par ailleurs, la découverte familiale d'une baisse marquée isolée ou associée d'une activité kininase vis-à-vis de BK doit être considérée comme caractérisant une situation d'angioedème ([Tableau 3](#)).

Assez régulièrement, la baisse de l'activité APP s'associe au polymorphisme -2399A dans le gène *XPNPEP2*.

## 3. Conclusion : considérations pour le praticien

La qualification de la maladie est donc biologique. La caractérisation fonctionnelle et moléculaire de l'AO est nécessaire pour adopter la prise en charge la mieux adaptée au patient. Le patient questionne son praticien pour une demande de soins selon les étapes de la vie, puberté, maternité, préparation à une intervention chirurgicale. Le praticien adopte la prise en charge la mieux adaptée au type pathologique. Récemment, grâce au niveau des activités kininase APP et CPN, il est possible de donner au praticien une évaluation prospective des situations à risque de maladie sévère. Cette connaissance doit aider à un suivi

rapproché des sujets sensibles dans une famille déficitaire. Enfin, la réponse à toute question sur la prise en charge d'une famille ou d'un patient peut être obtenue par les structures du réseau territorial développé actuellement autour du Centre de référence de l'angioedème (CREAK ; CHU de Grenoble, B.P. 217, 38043 Grenoble, France).

## Remerciements

Les auteurs remercient le Pr Albert Adam (université de Montréal) pour ses commentaires contribuant à l'amélioration de la qualité du document. Le support financier a été assuré par le ministère de la Santé, au titre du PHRC 2002, action thématique 5, Maladies rares.

## Références

- [1] Davis III AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005;114:3–9.
- [2] Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, Maggioni L, Pappalardo E, Cicardi B, et al. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CAMJ* 2006;175:1065–70.
- [3] Cicardi M, Zingale L, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine* 2003;82:274–81.
- [4] Kaplan AP. C1 inhibitor deficiency: hereditary and acquired forms. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:211–9.
- [5] Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *J Clin Invest* 1989;83:1794–9.
- [6] Cicardi M, Zingale L. C1 inhibitor autoantibodies. In: Schoenfeld Y, Gerschwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies*. Second Edition, Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 695–701.
- [7] Binkley KE, Davis 3rd A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:546–50.
- [8] Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213–7.
- [9] Martin L, Degenne D, Toutain A, Ponard D, Watier H. Hereditary angioedema type III: an additional French pedigree with autosomal dominant transmission. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:747–8.
- [10] Bouillet L, Ponard D, Rousset H, Cichon S, Drouet C. A case of hereditary angioedema type III presented with C1-Inhibitor cleavage and a missense mutation in *F12* gene. *Br J Dermatol* 2007;156:1063–5.
- [11] Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol* 2006;154:542–5.

- [12] Martin L, Raison-Peyron N, Cichon S, Drouet C. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a novel French family with affected women and men is associated with the p.Thr328Lys mutation in the F12 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:975–7.
- [13] Bouillet L, Drouet C, Ponard D, Massot C. Intérêt diagnostic et thérapeutique de l'acide tranexamique dans les angioedèmes non histaminiques. *Rev Med Interne* 2004;12:924–6.
- [14] Citarella F, Misiti S, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids* 1996;61:270–6.
- [15] Fossum S, Hoem NO, Johannesen S, Korpberget M, Nylund E, Sandem S, et al. Contact factors in plasma from women on oral contraception—significance of factor XI for the measured activity of factor XII. *Thromb Res* 1994;74:477–85.
- [16] Binkley KE, Davis 3rd A. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:215–9.
- [17] Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995;136:5076–83.
- [18] Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med* 1999;106:650–4.
- [19] Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, van Driessche K, Karpushova A, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 2006;79:1098–104.
- [20] Bork K, Dewald G. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Comm* 2006;343:1286–9.
- [21] Beltrami I, Zingale LC, Carugo S, Cicardi M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:643–9.
- [22] Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
- [23] Duan QL, Nikpoor B, Dubé M-P, Molinaro G, Meijer IA, Dion P, et al. A variant in *XPNPEP2* is associated with angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hum Genet* 2005;77:617–26.
- [24] Drouet C, Désormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2008; in press.
- [25] Byrd JB, Shreevatsa A, Pular P, Foretia D, McAlexander I, Sinha D, et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:403–8.
- [26] Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension* 2008;51:141–7.
- [27] Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker Losartan. *N Engl J Med* 1995;333:1572.
- [28] Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;357:1841–54.
- [29] Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol* 2007;149:513–6.
- [30] Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:195–209.
- [31] Davis 3rd AE. C1 inhibitor. Functional analysis of naturally-occurring mutant proteins. *Adv Exp Med Biol* 1997;425:185–94.