

	Centre de référence des angioœdèmes non histaminiques CREAK	AO_Clin_1-5
	PRISE EN CHARGE DE L'ANGIOEDEME BRADYKINIQUE EN PEDIATRIE	
Date de diffusion : 24/03/09	Rédigé par : A. Pagnier.	
Version : 1	Vérifié par : L. Bouillet, I. Boccon-Gibod	
Nombre de pages : 4	Approuvé par : C. Massot	

I. OBJET - DEFINITIONS

Décrire les spécificités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'angioœdème (AO) bradykinique chez l'enfant, il peut présenter un :

- **AO héréditaire (AOH) de type I et II** avec fonction de C1 Inhibiteur (C1 Inh) très abaissée (OMIM 106100, anomalie sur le gène *SERPING1*) :
 - Type I : déficit quantitatif de l'expression de C1 Inh.
 - Type II : déficit qualitatif de C1 Inh avec expression de l'allèle pathologique.
- **AOH de type III**, sans anomalie de C1 Inh, associé à un gain de fonction des kininogénases (OMIM 610618 pour l'anomalie sur le gène *F12* codant pour le Facteur Hageman, agent causal dans moins de 5% des cas d'AO en dehors des types I et II).
- **AOH avec baisse du catabolisme des kinines** ; anomalie sur une ou plusieurs kininases (Aminopeptidase P, APP [OMIM 300145], Carboxypeptidase N, CPN [OMIM 212070], Enzyme de conversion de l'angiotensine I, ACE [OMIM 10180]).
- **AO médicamenteux**, jusqu'à présent associés aux anomalies des kininases. Ils concernent : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I [IEC], les antagonistes du récepteur AT1 [sartans]). Leur fréquence reste à évaluer du fait de l'utilisation récente de certaines de ces molécules en pédiatrie.
- AO acquis : - Ac anti-C1Inh (situation très exceptionnelle),
- proliférations lymphoïdes (situation rare chez l'enfant).

II. CHAMP D'APPLICATION

Concerne les professionnels prenant en charge des enfants atteints d'AO.

III. CARACTERISTIQUES CHEZ L'ENFANT

- Il n'existe **pas de critère diagnostique spécifique** à l'enfant, pour l'instant.
- **Errance diagnostic** : 20% des cas pédiatriques ne sont pas identifiés alors que le diagnostic d'AOH familial est connu.
- Il n'y a **pas lieu de faire un dépistage néonatal**, l'interprétation des résultats plasmatiques est difficile avant l'âge de 3 mois. Les premiers signes sont possibles dès l'âge de un an.
- **L'âge de début précoce des crises d'AO (avant 5 ans)** est un facteur de pronostic défavorable sur le rythme ultérieur de leur apparition. A noter, dans ces conditions, la particulière fréquence des **crises laryngées et abdominales** sévères.
- La fréquence du **rash serpiginieux** est accrue chez l'enfant au décours d'1 crise d'AO.
- Les **infections des voies aériennes supérieures** peuvent être un facteur déclenchant, ainsi que les **traumatismes cervico-faciaux**, les **soins dentaires** et **l'activité sportive**.

Chez la fille il est souvent observé une modification de l'activité de la maladie à la **puberté** avec crises d'AO contemporaines des règles (attention à la contraception oestroprogestative).

III. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic d'AOH par anomalie de C1 Inhibiteur doit être établi à partir :

- d'**un** critère clinique majeur (parmi 3 critères) **et**
- d'**un** critère biologique (parmi 3 critères).

❖ Critères cliniques :

➤ Critères majeurs :

1. Œdème récurrent sous-cutané, localisé, non inflammatoire, sans urticaire associée, d'une durée d'au moins 12 heures et cédant spontanément.
2. Douleur abdominale récurrente sans cause organique, durant au moins 6 heures et cédant spontanément.
3. Œdème laryngé récurrent.

➤ Critères mineurs :

4. Contexte familial d'AO, et/ou de douleur abdominale et/ou d'œdème laryngé récurrent.

❖ Critères biologiques :

Après la première année de vie :

1. Antigénémie de C1 Inh inférieure à 50% de la valeur cible référence (contrôlé 2 fois et en dehors de toute inflammation),
2. Fonction de C1 Inh inférieure à 50% de la valeur cible de référence (contrôlé 2 fois et en dehors de toute inflammation),
3. Mutation du gène codant pour C1 Inh (gène *SERPING1*) altérant sa synthèse et/ou sa fonction.

La maladie peut être dépistée chez l'enfant après le 3^e mois de vie (la synthèse de C1Inh est alors mature) par un dosage d'antigénémie et de fonction de C1Inh, les valeurs doivent être reconstrôlées après l'âge de un an.

Ces définitions ont été proposées par l'[action concertée européenne PreHAEAT](#) en 2004. Ils ont fait l'objet de discussions au cours des réunions de Milan (2002) et de Mayence (2003), et d'une présentation au meeting de Budapest (mai 2003).

IV. CONDITIONS DE PRELEVEMENT CHEZ L'ENFANT

-1. Exploration de la protéine C1 Inhibiteur (CH50 et protéines C3 et C4)

- **1 tube sec 4,5 ml**, centrifugé (n'envoyer que le sérum) **et**
1 tube citrate de 2,7 ml pour enfants de moins de 5 ans,
1 tube 4.5 ml citrate au-delà de 5 ans, non centrifugé impérativement,
- Fiche de prescription renseignée : « *AO_ExpL_1-6_Fiche de prescription* ».

-2. Exploration des kininogénases (Facteur XII, kalllicrine, Plasmine) et des kininases (APP, CPN, ACE).

- **1 tube 4,5 ml citrate** pour enfant de moins de 5 ans, non centrifugé impérativement,

- 2 tubes 4.5 ml citrate au delà, non centrifugés impérativement (1 tube pour enfants de moins de 5 ans)
- Fiche de prescription renseignée : « AO_Expl_1-6_Fiche de prescription ».

IV. TRAITEMENTS

1. Traitement de fond :

Si les crises sont fréquentes : ≥ 1 crise par mois ou si ATCD de crise sévère (œdème touchant la sphère ORL ou crise abdominale sévère) :

➤ **Première intention** : **Acide tranexamique** (Exacyl[®], Spotof[®]) hors AMM.

- **Forme, présentation** : comprimé de 500 mg, ampoule buvable de 1 g, ampoule injectable de 500 mg (prise orale possible).
- **Posologie** : 20-40 mg/kg/j en 3 prises (avec un maximum de 3 g/jour).
- **Contre-indications** : antécédents de thromboses ; insuffisance rénale grave ; antécédents de convulsions.

➤ **Deuxième intention** : **Danazol** (Danatrol[®]) :

- **Posologie** : 2,5 mg/kg/j (50 à 200 mg/j maximum) et essayer de réduire à 1 jour sur 2, 1 jour/semaine, trouver la dose minimale efficace.
- **Contre-indications** : hépatopathies.

Attention aux effets endocriniens et métaboliques chez l'enfant, à utiliser avec une extrême prudence chez la fille avec suivi par un endocrinologue pédiatre.

2. Traitement des crises sévères :

➤ **Concentré de C1Inh** (Béринert[®]) :

Ampoule de 500 unités (coût : environ 750 euros par ampoule)

Posologies : 500 U en IVL si poids < 20 kg (1 000U si > 20 kg)

Effets cliniques dès la 30^e minute.

3. Traitement des crises modérées :

➤ **Acide tranexamique** (Exacyl[®], Spotof[®]), le plus tôt possible, dès les prodromes :

10 mg/kg/6h pendant 24 h (maximum 3 g/j).

4. Traitement prophylactique en vue d'une intervention chirurgicale, stomatologique :

➤ **Intervention programmée**

Danazol (Danatrol[®]) : 10 mg/kg/j

À commencer 10 j avant l'intervention et à poursuivre 5 jours après, puis reprendre le traitement de fond habituel.

Dosage de C1Inh 3 jours avant l'intervention pour voir si l'enfant est répondeur (c'est-à-dire si le taux de C1 Inh est multiplié par 2).

Dans tous les cas : présence d'un anesthésiste informé et le concentré de C1Inh doit être rapidement disponible en cas de besoin.

➤ **Intervention urgente** :

Concentré de C1 Inh (Béринert[®]) : 500 U (si poids < 20 kg)

Ou 1 000U (si poids >20 kg) au début de l'ITV.

5. Surveillance :

- ✓ Les enfants sous Acide tranexamique doivent bénéficier d'une surveillance annuelle hépatique et de la vue.
- ✓ Les enfants sous traitement par Danazol au long cours doivent avoir un bilan hépatique annuel (transaminases et échographie hépatique) et lipidique.
- ✓ Le vaccin contre l'hépatite B est conseillé.
- ✓ Prévoir un suivi adapté pour la scolarité avec établissement d'un PAI/PPS (médecin scolaire/infirmières/enseignants/parents/enfant/médecin référent hospitalier).

IV. DOCUMENTS ASSOCIES

- Description des angioœdèmes bradykiniques, document AO_Clin_Def_1-1.
- Fiche d'observations cliniques d'AO, document AO_Clin_Fiche Observ_1-2.
- Critères diagnostic d'AOH, document AO_Clin_Cri.Diag.AOH_1-3.
- Critères de sévérité AOH, document AO_Clin_Cri.Sévé.AOH_1-4.
- Réception d'échantillons pour exploration de l'angioœdème, document AO_Expl_1-2.
- Démarche analytique biologique, document AO_Expl_1-5.
- Fiche de prescription AO, document AO_Expl_1-6.

V. REFERENCES

- Gompels MM, Lock RJ, on behalf of the Advisory Group. 2005. C1 inhibitor deficiency: management.. *Clin Exp Dermatol.* 30: 737-740.
- H. Farkas, L. Varga et al. 2007. Management of Hereditary Angioedema in Pediatric Patients. *Pediatrics.* 20, 713-722.
- Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. 2007. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy.. *J Allergy Clin Immunol.*120: 941-947.
- L. Sanchez, A. Ecochard, M. Maestracci, M. Rodiere. 2008. Œdème angioneurotique héréditaire compliqué d'invagination colocolique. *Archives de Pédiatrie.* 15 : 271-274.