



Angioedème bradykinique de l'enfant : modes de présentation et actualités thérapeutiques

Dr Stéphane Guez

Unité des Maladies Allergiques. Centre régional CREAK

Médecine Interne et Post-Urgences

Hôpital Pellegrin CHU Bordeaux

22 - 23 novembre 2013

Bordeaux
Hôtel Pullman Aquitania

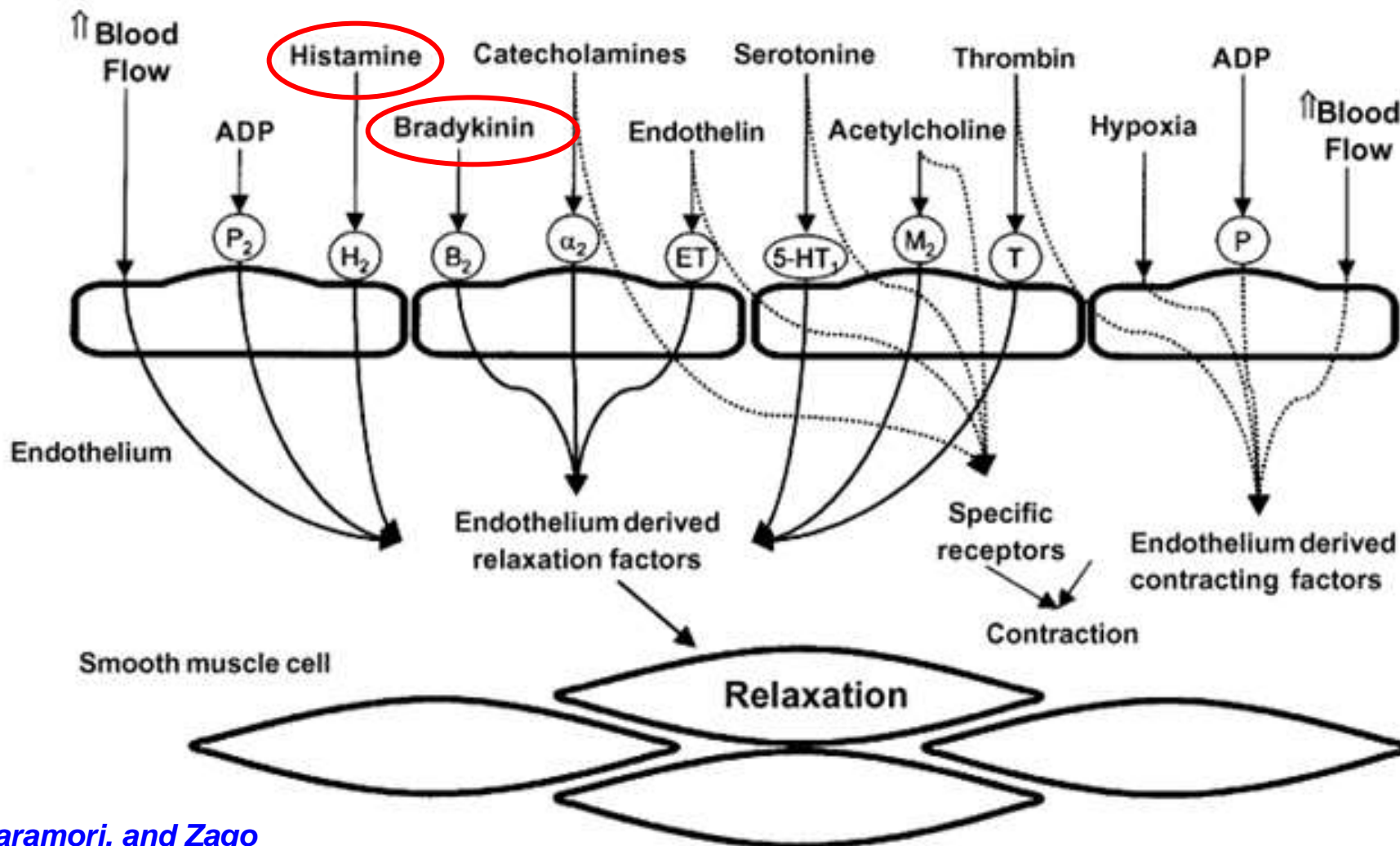


14^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest





Médiateurs vasodilatateurs : pas que l'histamine !



Caramori, and Zago
Arq. Bras. Cardiol. 2000

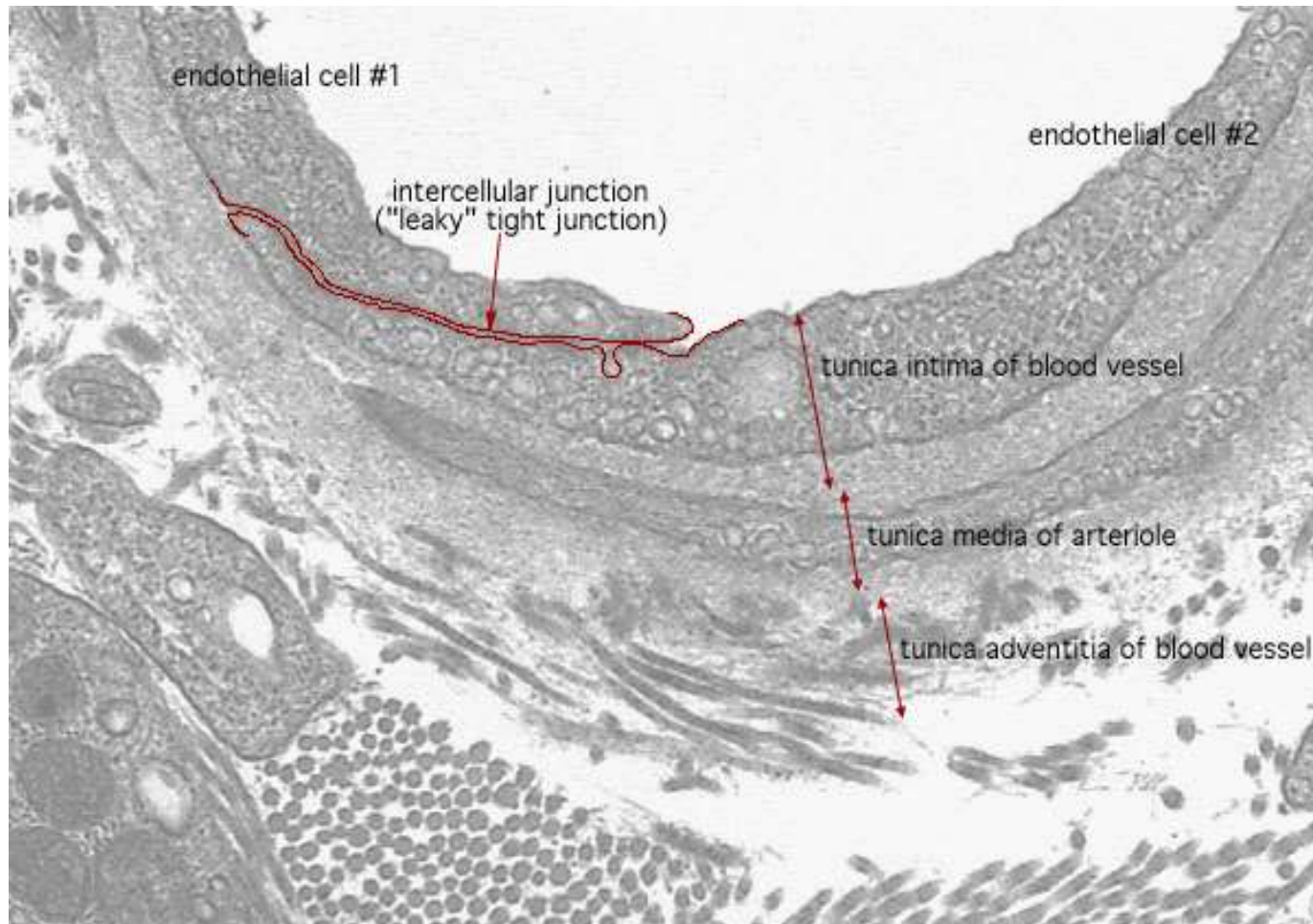


Qu'est-ce que les Kinines ?

- Définition:
 - Famille de polypeptides plasmatiques qui sont libérés à partir du kininogène sous l'action de la kallicréine
 - Nombreuses kinines principalement la Bradykinine (BK) +++
- Bradykinine :
 - Augmente la perméabilité capillaire en agissant sur des récepteurs spécifiques : B2
 - Courte durée de vie
- Formation de l'oedème secondaire à :
 - Une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire
 - Egalement à l'activation du plasminogène, la production de NO, les produits de dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la CO (leucotriènes)



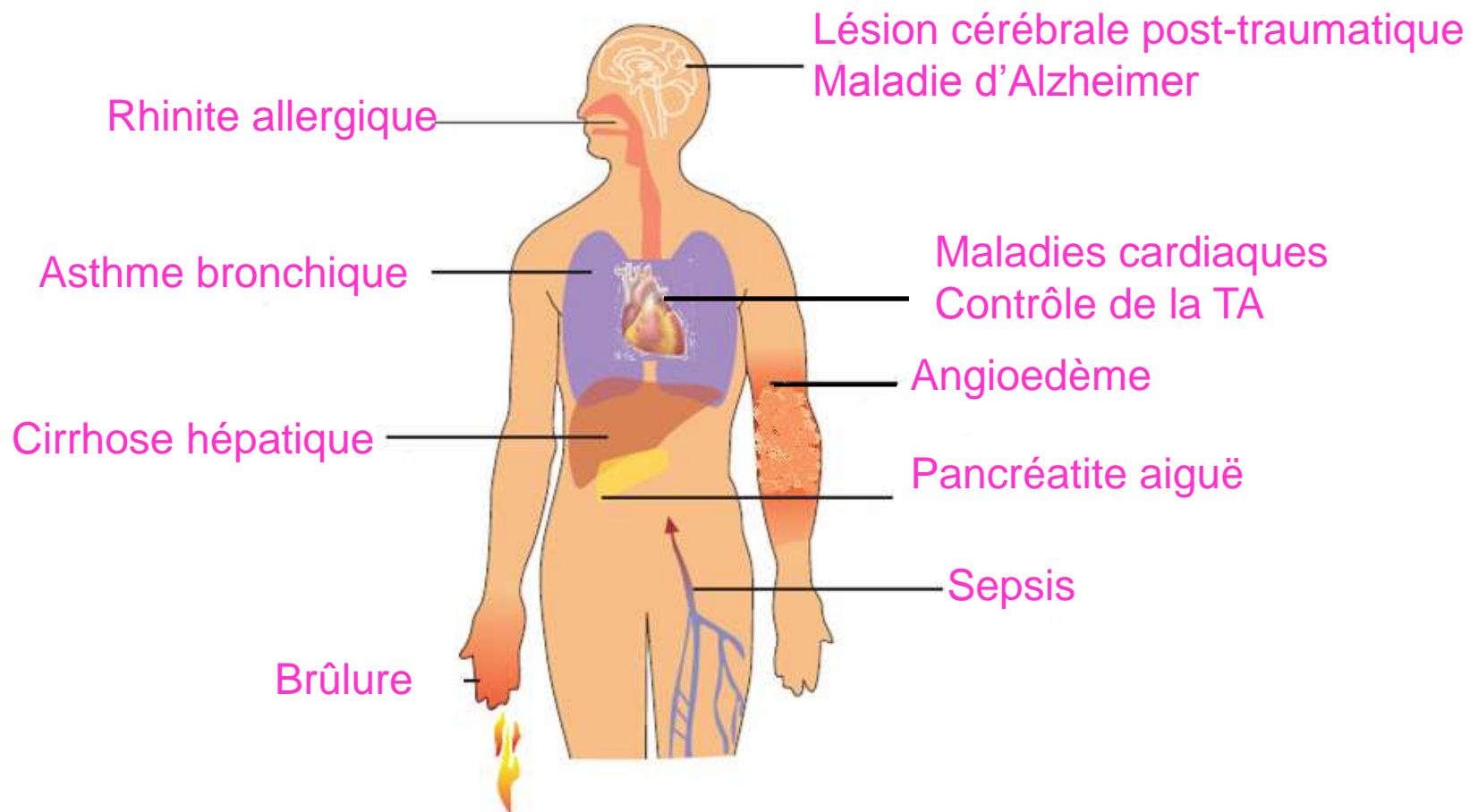
Jonctions endothéliales



Dejana *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:261–70

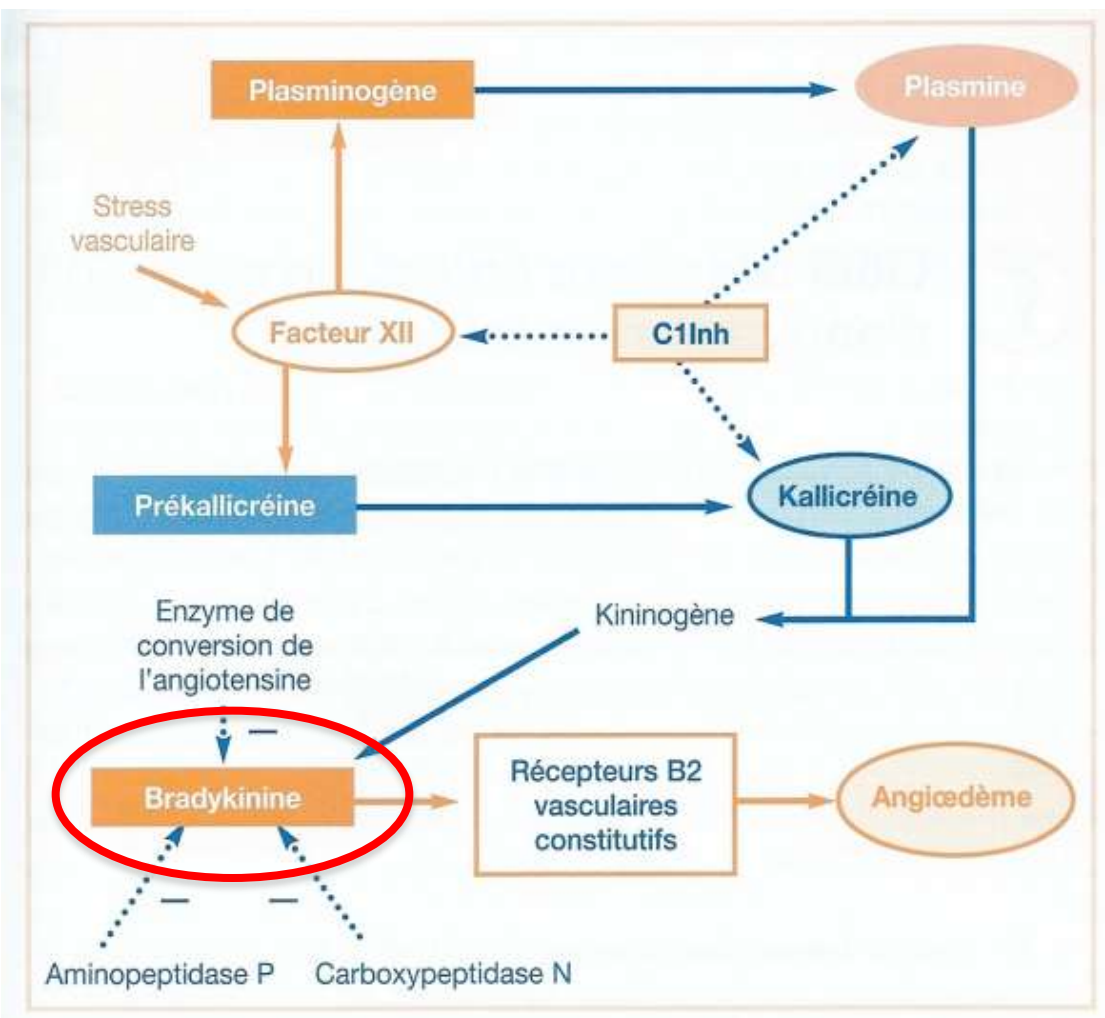


Implications fréquentes des bradykinines en pathologie humaine





PHYSIOPATHOLOGIE



Soit augmentation de la production :

- par manque d'un frein : C1INH
- par hyperactivité du F XII

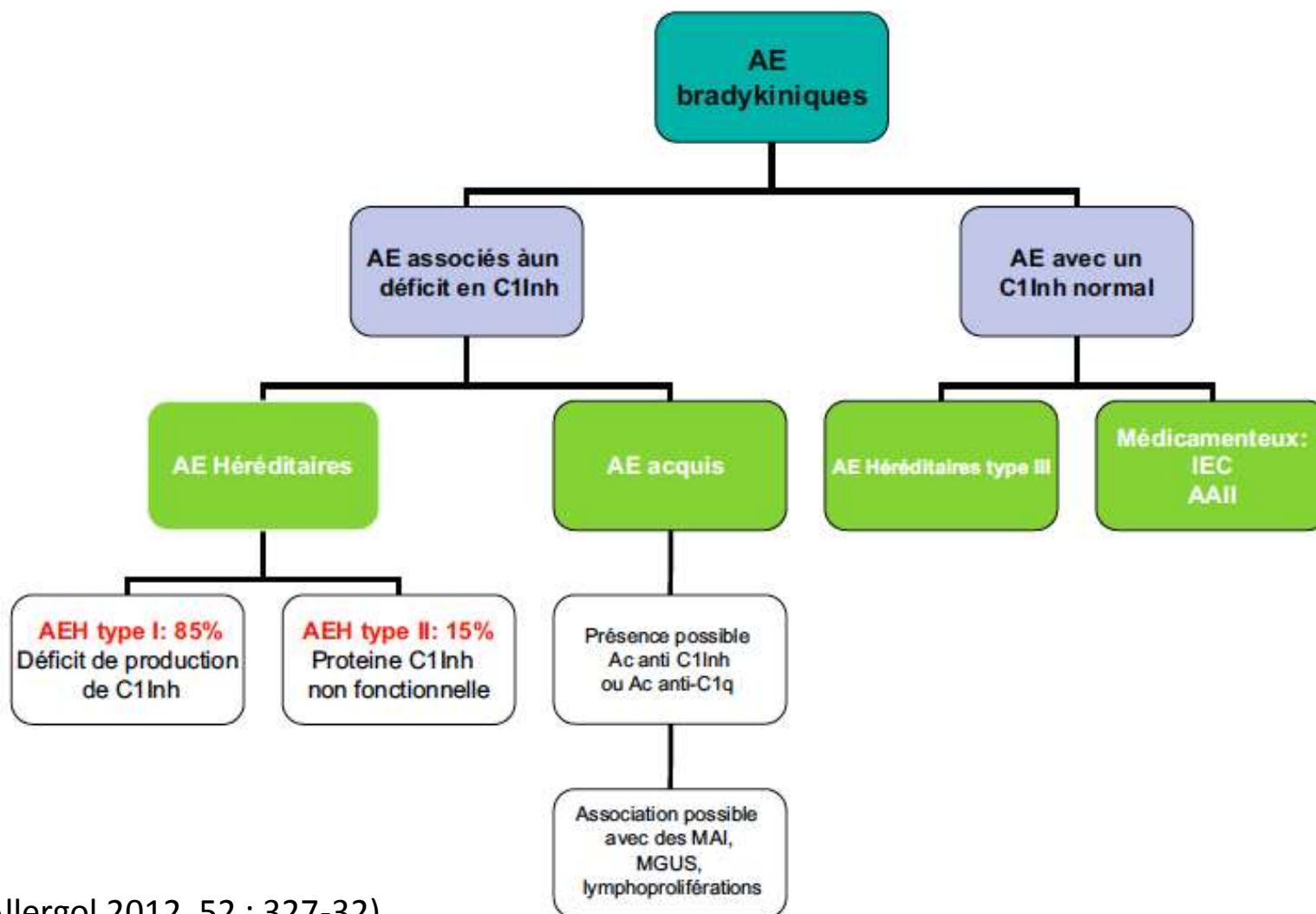
Soit diminution du catabolisme :

- inhibition de l'ECA
- diminution activité AP et CN

Les 2 mécanismes peuvent s'associer



Classification





Angioedème à BK (I,II,III) , une maladie :

- **Rare :**

- Prévalence 1/10.000 à 1/50.000
- Environ 1000 patients en France...qui ont tous été des enfants...
- Mais chiffres sans doute sous estimés car diagnostic difficile jusqu'à ces dernières années

- **Mais grave :**

- Décès par œdème laryngé : 25% en l'absence d'un traitement spécifique



Deux modes de présentation très différents en pédiatrie

- L'enfant qui présente un angioedème inaugural en l'absence d'ATCD familiaux
 - AO de novo → difficile : y penser systématiquement
 - Problème : faire le diagnostic positif
- L'enfant né d'un parent atteint d'un AOH :
 - Plus simple pour le diagnostic :
 - Est-il atteint ou non ?
 - Problème (comme pour la forme de novo) du suivi :
 - Faut-il un traitement de fond ? Lequel ?
- Dans tous les cas, quel(s) traitement(s) de la crise grave ?



AOH de novo : comment faire le diagnostic ?

- Une manifestation d'angioedème périphérique est une chance de faire le diagnostic :
 - Ne pas la laisser passer : tout angioedème doit faire l'objet d'une réflexion étiologique +++
 - AOH de novo : 25% des AOH
 - Age : en moyenne entre 5 et 11 ans
- Le plus souvent :
 - Retard diagnostic considérable : 7 à 12 ans après la première crise
 - Surtout si manifestations initiale par des crises douloureuses abdominales : 14% à 34% de laparotomies blanches +++

22 - 23 novembre 2013

Bordeaux
Hôtel Pullman Aquitania



14^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest





Particularités cliniques

Angioedème périphérique

- Blanc
- Déformant, circonscrit
- Douloureux
- Pas d'urticaire associé
- Dure quelques jours : 24 – 72h
- Atteintes digestives retrouvées fréquentes
- Contexte familial
- Echec des corticoïdes et des antihistaminiques
- Bonne sensibilité à l'acide tranexamique

Crise d'angioedème abdominale

- Sd sub-occlusif hyperalgique
- Contracture, vomissements, parfois arrêt des matières et des gaz suivi d'une diarrhée
- Description de tableaux d'invagination intestinale
- Parfois collapsus par hypovolémie : 3^o secteur
- Importance de l'association :
 - D'un rash serpiginieux
 - D'une angioedème périphérique même discret



C'est donc en principe très différents d'un mécanisme histaminique

- **Angioedème périphérique :**

- Association à une urticaire :
 - Concomitante
 - Ou dans les ATCD
- Donc souvent prurit associé
- Dure seulement quelques heures
- Efficacité des traitements antiallergiques

- **Anaphylaxie :**

- Association d'atteintes systémiques :
 - Peau
 - Muqueuse
 - Digestive +++
 - Cardiovasculaire +++
- Réponse à l'adrénaline



(Pediatr Dermatol 2013, 30 (1) : 94-96)

(Lancet 2012, 379 (4) : 474 -81)

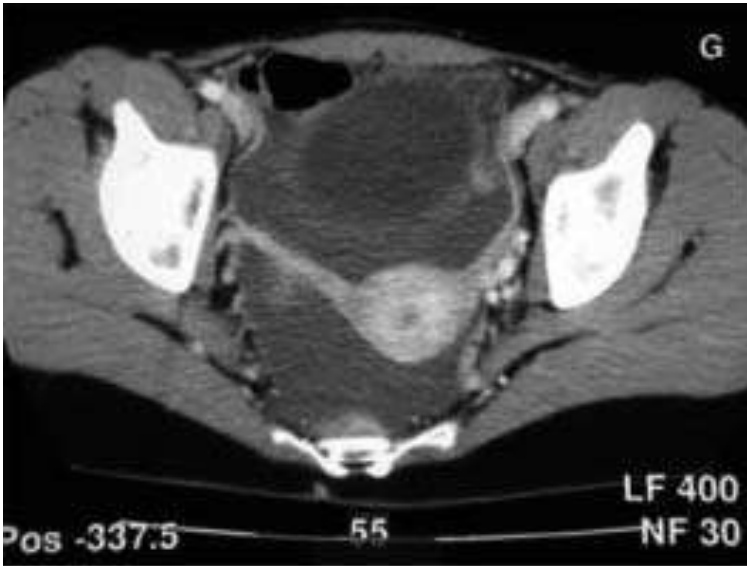
Epanchement dans le cul de sac De Douglas avec une anse intestinale qui « flotte »



Augmentation de l'épaisseur des parois intestinales (coupe longitudinale)
Pancréas trop visible

(J Radiol 2009, 90 : 742-4)

Épaississement circonférentiel
de la paroi du colon transverse
avec réduction de la lumière
intestinale
Et liquide entre les anses



Epanchement du cul de sac de Douglas

(J Radiol 2009, 90 : 742-4)



Diagnostic difficile car :

- **Angioedèmes histaminiques :**
 - Urticaire absente dans au moins 10% des cas
 - Parfois dure plus de 24h
 - Parfois résistance aux antihistaminiques aux doses usuelles
- **Angioedèmes bradykiniques :**
 - Parfois uniquement symptomatologie abdominale
 - Parfois récidive dans les 6 mois après arrêt des IEC ou des sartans
- **Importance des traitements spécifiques d'épreuve +++**



Place de la biologie : restreinte !!

- On ne peut pas actuellement doser directement la bradykinine (demi-vie trop courte, production locale)
- Echec de l'approche indirecte par évaluation de l'activité des kininogénases et des kininases :
 - test non sensible
 - non spécifique
 - non reproductible
- La biologie est une aide surtout pour les AO de type I et II (héréditaires ou acquis) :
 - anomalies du complément
 - surtout du C1INH : soit pondéral, soit fonctionnel



Que faut-il demander ?

- **En 1^o : Etude du complément : Total, C3, C4, C1inh pondéral et fonctionnel**
 - Soit C1 INH pondérale abaissé : **OAH type I** (85%)
 - Soit C1 INH pondéral normal, mais fonctionnel abaissé : **OAH type II** (15%)

(→ Recherche anomalie génétique : mutation gène Serping I)
- **En 2^o : Si Complément normal et AO évocateur d'un mécanisme à BK :**
 - **OAH type III** : Recherche mutation gène F 12 (15 – 20%)
 - **OAH Médicamenteux** → pas de test biologique!!



La biologie peut aussi confirmer un mécanisme histaminique ou autre

- **Anaphylaxie :**

- Moins l'augmentation de l'histaminémie :

- Plus que son augmentation formelle, intérêt d'une courbe cinétique

- Que l'augmentation de la tryptasémie :+++

- Idem, intérêt de la cinétique

- Si allergie : IgE spécifiques, recombinants etc.

- **Angioedème / urticaire :**

- Tests physiques : glaçon etc.

- Bilan immunologique etc.

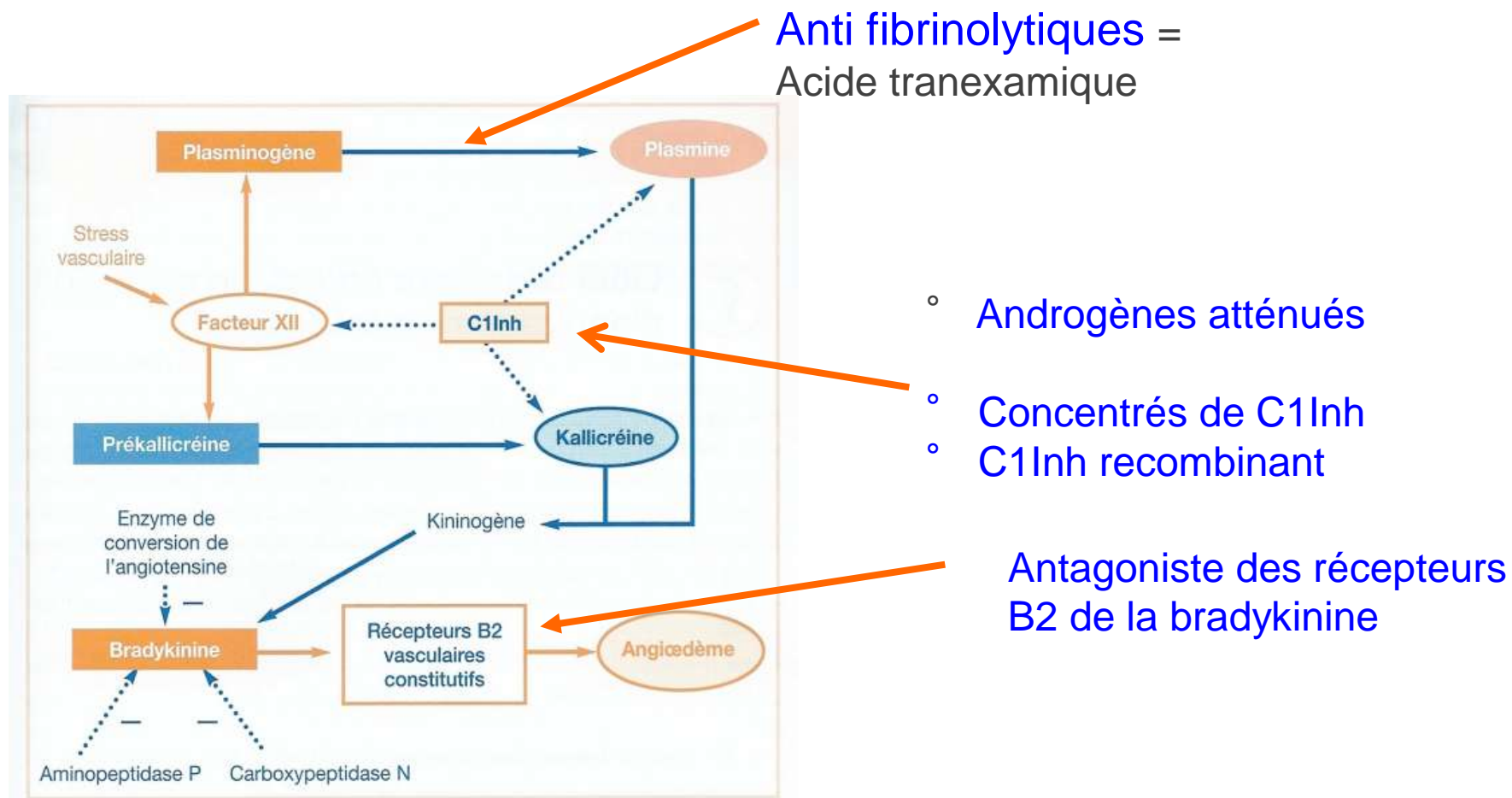


Enfant né d'un parent atteint d'AOH

- Affection autosomique dominante
- Diagnostic biologique possible dès l'âge de 3 mois (à faire avant 12 mois) :
 - dosage C1 INH ou activité fonctionnelle du C1 INH
 - Éventuellement recherche mutation gène Serping I
- Manifestations cliniques possibles dès l'âge de 1 ans :
 - Suivi d'une cohorte de 22 femmes avec AOH = 35 grossesses :
 - 37 enfants (2 naissance de jumeaux)
 - 18 ont un AOH : 8 filles et 10 garçons
 - Pas de lien entre les crises durant la grossesse et le fait d'avoir un enfant porteur de la maladie



Les médicaments de l'OAH





Acide tranexamique : Exacyl, Spotof
-Cp : 500 mg
-Ampoule IV : 0.5 mg/5 ml
-Solution buvable : 1 g /10 ml

Coût : entre 3,71 € et 9,08 €

Gélule 200 mg
Boite 40 : 40,72 €





Flacon 500 U
 Poudre et solvant
 IV Lente
 Coût : 560 € ...
 ½ vie 40h
 Ne pas trop remuer : « moussage »
 Pas de dilution excessive



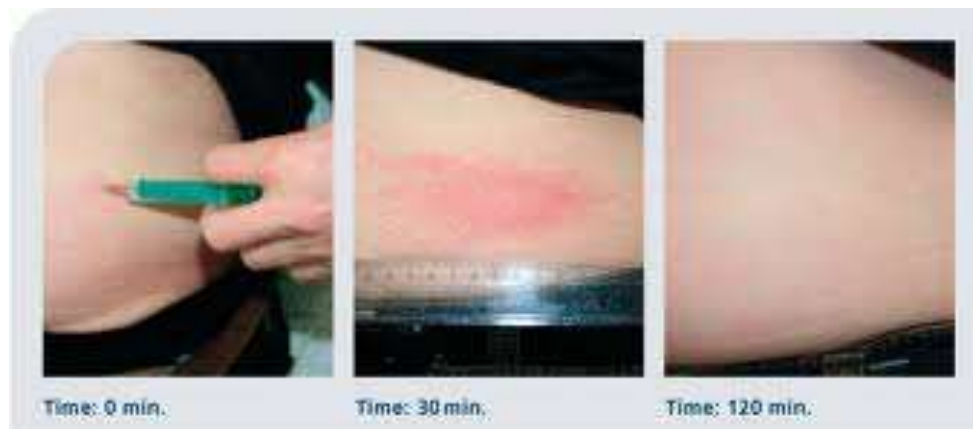
Flacon 500 U
 600 €





- Seringue : 1700 €
- Se conserve à t° ambiante
- ½ vie : 1 à 2h
- Action très rapide : « 20 à 30 minutes »
- CI : femmes enceintes et enfants
- Péremption 24 mois
- Réaction locale attendue, ce n' est pas un effet indésirable :

Pas d'AMM enfant





AMM pédiatrique

- Officiellement :
 - Berinert : enfants
 - Cinryse : adolescents
 - Tous les autres traitements sont hors AMM
- Mais le CREAK (centre de référence) autorise :
 - Acide tranexamique
 - Danazol : surveillance pédiatrique renforcée
 - Berinert et Cinryse



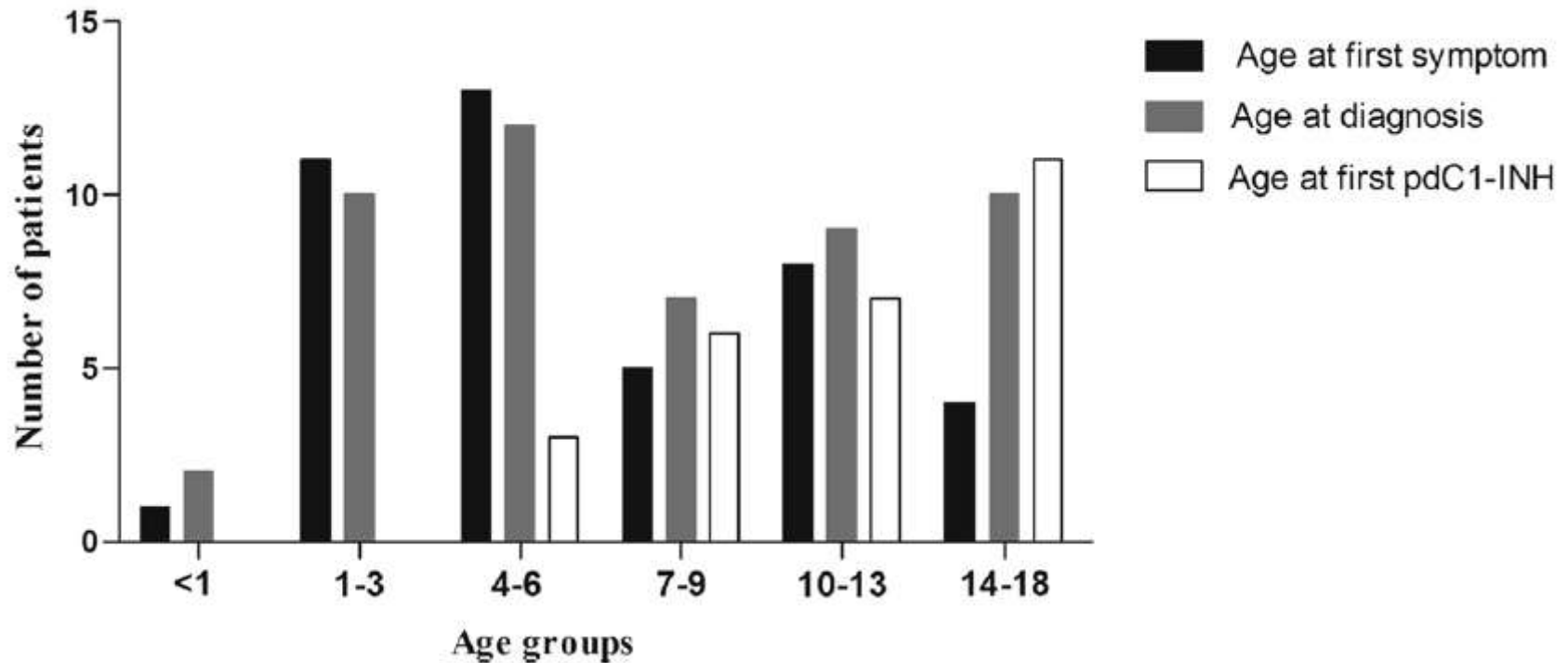
Principes du traitement

- **Traitement de la crise aiguë : évaluation !!!**
 - **Grave** → c'est une urgence +++
 - **Modérée** → il faut rester vigilant

- **Prophylactique, discuté en fonction de la gravité et de la fréquence des crises :**
 - Intermittent
 - Long cours



Age des premières crises graves





Qu'est-ce qu'une crise grave ?

Crise se manifestant par :

- atteinte ORL
- atteinte de la face
- atteinte abdominale avec EVA > 5

→ **Soit patient connu** : OAN I/II ou III (H ou A)

- **C1INH** :

(**BERINERT** : 500 U en IV lente si < 20 kg, > 20 kg : 1000 U en IV lente)

→ **Soit patient non connu** :

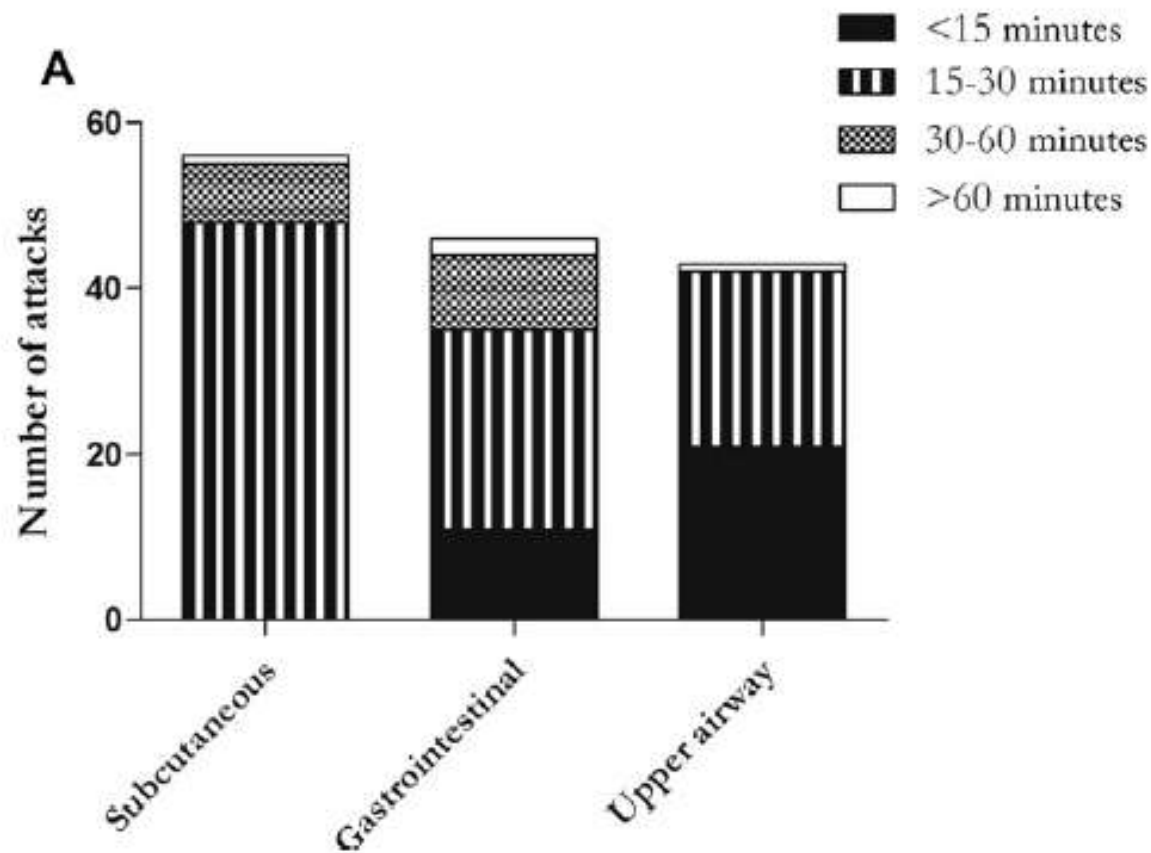
- ° si urticaire et contexte allergique → **adrénaline**
- ° Si pas d'urticaire ni contexte allergique, échec anti-H1 et corticoïdes, et
 - notion familiale d'angioedèmes
 - ou patient sous IEC ou Sartan

- **C1INH**

-(**BERINERT**)



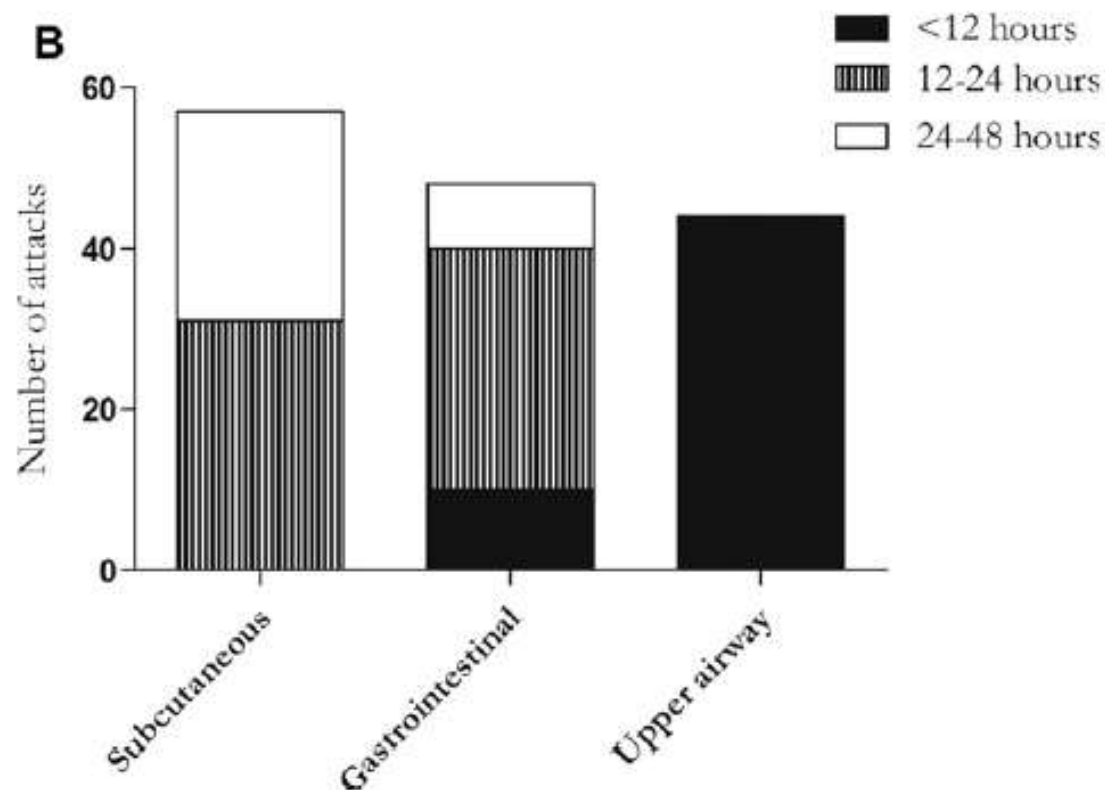
Efficacité du C1INH : amélioration



(JACI 2013, 131 (3) : 903-911·e1-e5)



Efficacité du C1INH : guérison





La crise grave ORL est une « vraie urgence »

Etude sur l'évolution d'une crise laryngée :

1^o phase : début des symptômes, boule dans la gorge, raucité de la voix, dysphagie, hyper sialorrhée → **3.7 h (+/- 3.2)**

2^o phase : apparition de la dyspnée → **40 minutes (+/- 49)** avant perte de connaissance par détresse respiratoire aigue

3^o phase : entre la perte de connaissance et le **décès** → **8.9 mn (+/- 5.1)** avec intubation généralement impossible et trachéotomie « sportive »



Crise modéré

→ Soit patient connu : OAN I/II ou III (H ou A)

- Exacyl : 10 mg/kg/6h pendant 24h (3g maximum)
- Antalgiques
- (C1INH : Berinert, Cinryse)

→ Soit patient non connu :

- ° si urticaire et contexte allergique → **anti H1 et corticoïdes (adrénaline)**
- ° Si pas d'urticaire ni contexte allergique, échec anti-H1 et corticoïdes, et
 - notion familiale
 - patient sous IEC ou Sartan (race noire)
 - **Idem**



Prévoir c'est guérir !

- La gravité de la maladie est liée au risque d'œdème aigu laryngé
- La première crise grave peut être fatale
- Donc, dès que le diagnostic est posé il faut :
 - Remettre une carte ou courrier explicatif de la maladie
 - Informer les parents des signes d'une crise sévère
 - Remettre un plan d'action thérapeutique d'urgence
 - Prescrire « le » traitement de l'urgence : concentré de C1INH



Place du traitement prophylactique

- Soit par anti-fibrinolytiques (AF) : 20-40 mg/kg/j en 3 prises (pas plus de 3g /J)
 - Intermittent
 - Au long cours
- Soit par danazol : 2,5 mg/Kg/J (50 à 200 mg/J maximum)
 - Intermittent : Intervention programmée 10 mg/kg/j 10 jours avant et 5 jours après
 - Au long cours : 1 jour/2, jusqu'à 1 fois / semaine
- Soit par concentrés de C1INH :
 - Intermittent : < 20 kg = 500 U, > 20 kg = 1000 U
 - Parfois au long cours : 2 administrations par semaine



CONCLUSION

- Un diagnostic difficile essentiellement clinique
- Ne pas méconnaître car rare mais grave
- Attention au « surdiagnostic » :
 - les traitements prophylactiques ne sont pas anodins,
 - les traitements de la crise sévère sont chers
- Aide possible pour décision thérapeutique auprès des centres régionaux affiliés au CREAK



Je vous ai pas gonflé au moins....



Facile je sais,
mais tellement
tentant !!



Traitement prophylactique : étude de cohorte de 48 enfants porteur d'un AOH

Lors du diagnostic	A 1 an	A 2 ans
29/48 : -Pas de traitement -Pas de crises ou modérées	22 : aucun traitement -4 crises fréquentes et sévère avec causes identifiées : AF intermittent -3 crises fréquentes et sévères sans causes : AF long terme	22 aucun traitement -4 AF intermittent -1 AF long terme -2 : Danazol
10/48: - Traitement intermittent	7 : idem 1 : AF long terme, non répondeur 2 : Danazol long terme	7 : idem 1 : C1INH intermittent 2 : complications du traitement → C1INH intermittent
7/48 : - AF long terme	5 : Danazol car non réponse aux AF ou effets indésirables	5 : idem



Evolution jusqu'à l'âge adulte

	6 ans	12 ans	18 ans
TTT long terme Danazol	3	8	10
TTT long terme AF	2	4	3
TTT intermittent Danazol	0	0	4
TTT intermittent AF	5	12	9
Pas de TTT prophylactique	17	6	4

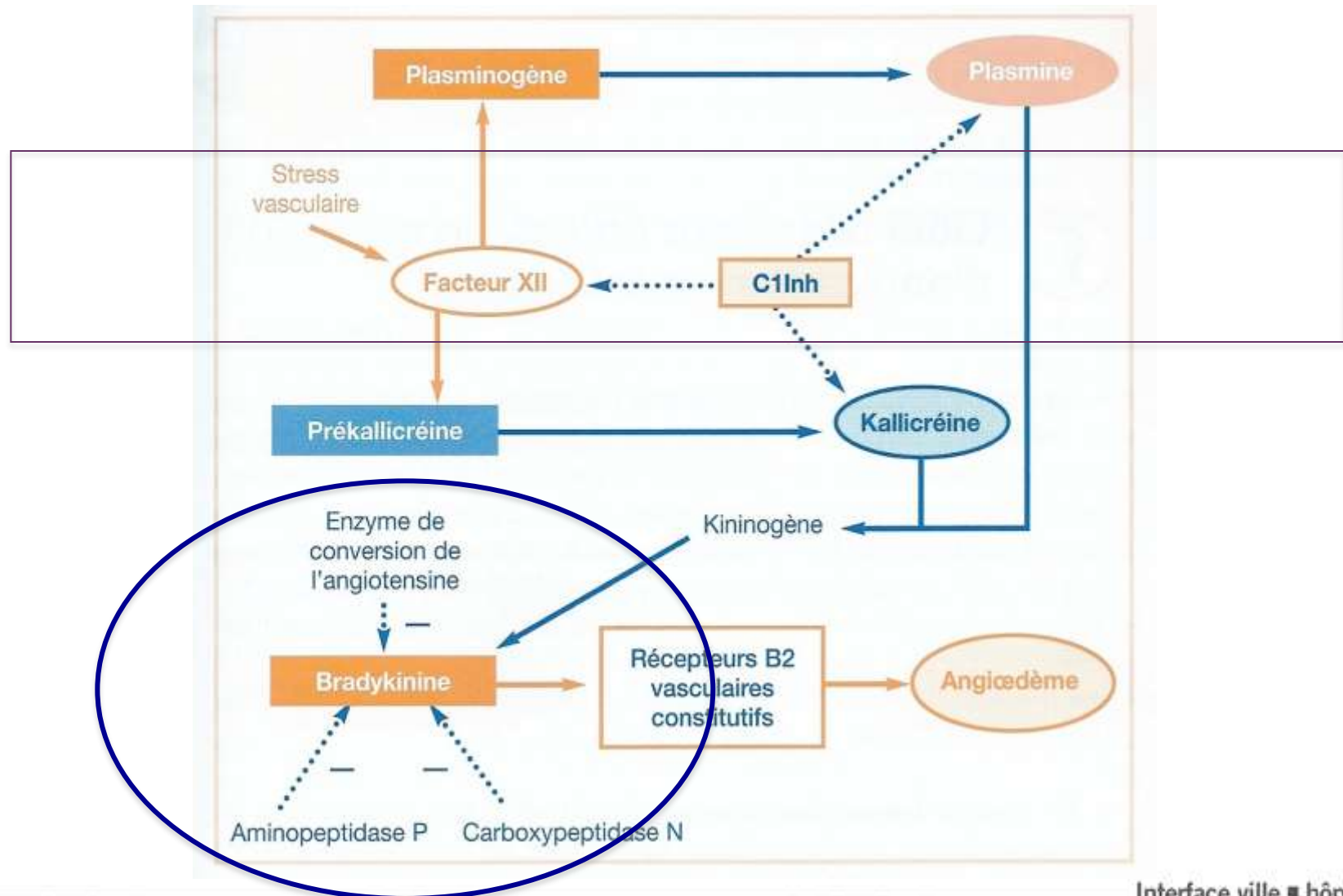


Mais le diagnostic reste difficile d'autant
qu'il repose essentiellement sur la clinique





Cibles de l'exploration biologique





Bien interpréter les résultats !

- Il faut confirmer la baisse du C1INH sur 2 prélèvements distincts
- Seule une baisse de 50% ou plus est significative
- Le C4 est également abaissé :
 - si C1INH diminué avec C4 normal → refaire
 - Inversement si C4 bas avec C1INH légèrement abaissé → lupus, vascularite, cryoglobulinémie...