



HAL
open science

Épidémiologie descriptive de l'angioedème à bradykinines chez l'enfant sur le territoire français

Angelina Dermesropian

► **To cite this version:**

Angelina Dermesropian. Épidémiologie descriptive de l'angioedème à bradykinines chez l'enfant sur le territoire français. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223196

HAL Id: dumas-01223196

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223196>

Submitted on 4 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année: 2015

N°

**EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE de l'ANGIOEDEME
HEREDITAIRE A BRADYKININE CHEZ l'ENFANT sur le
TERRITOIRE FRANCAIS**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

ANGELINA DERMESROPIAN

Née le 23 janvier 1985, à Marseille

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 28 octobre 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ

Membres: Madame le Docteur Anne PAGNIER, directrice de thèse

Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Madame le Docteur Denise PONARD

Monsieur le Docteur Klaus DIETERICH

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être le président de ce jury et de juger mon travail au travers de cette thèse; vous m'avez accompagnée tout au long de mon internat et je vous remercie pour votre enseignement et votre humanité,

A Madame le Professeur Laurence BOUILLET,

Vous m'avez permis de participer à ce travail sur l'angioedème pédiatrique et vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Je vous remercie vivement pour la lecture attentive que vous avez donnée à cette thèse ainsi que pour tout le soutien apporté au cours de ce travail,

A Monsieur le Docteur Klaus DIETERICH,

Tu as accepté de relire mon travail avec attention et je te remercie pour l'expertise que tu apportes dans le jugement de ce travail,

A Madame le Docteur Anne PAGNIER,

Tu m'as proposé de travailler sur ce sujet passionnant, et je suis flattée d'avoir pu bénéficier de ton savoir, de ton enthousiasme et de ta sensibilité au cours de toutes ces années. Je te remercie de m'avoir accompagnée depuis le début de mon internat ainsi qu'au travers de cette étude et de juger aujourd'hui ce travail en siégeant à ce jury,

A Madame le Docteur Denise PONARD,

Je vous remercie de toute l'attention que vous avez portée à cette étude, de vos conseils et de votre aide dans cette quête de dossiers. Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

A mes parents, merci pour votre soutien et indéfectible amour malgré les choses de la Vie. Vous avez su m'accompagner jusqu'à mon but et aujourd'hui si je suis là c'est grâce à vous, aux bases que vous m'avez offertes, sur lesquelles je peux bâtir ma vie de femme et de pédiatre,

A mon frère Raphaël désormais Québécois qui malgré les kilomètres, je sais, partage ce moment,

A Mamy ou Manène, merci pour ton amour et aujourd'hui j'ai une pensée particulière pour Papy qui nous aura quitté en connaissant le sujet de ce travail,

A Mémé qui a cru en moi dès le début, je sais que tu aurais été fière (même si je n'ai toujours opéré personne à coeur ouvert), et à Pépé, parti un peu trop tôt...

A ma famille, présente ici ou par la pensée, vous me témoignez votre amour et votre soutien depuis le début, je vous en remercie,

A ma belle-famille, qui m'accepte comme une pièce rapportée... mais à valeur ajoutée (!),

A Michel, celui qui partage ma vie depuis 10 ans maintenant, on en a fait de la route depuis ce 20 septembre ... que nos vies résonnent toujours à l'unisson...

A Corentin et Laurine, les 2 lumières de ma vie, vous éclairez mes jours (et mes nuits !), le Bonheur de vous voir rire et sourire ensemble est indescriptible, continuez de bien grandir mes amours,

A mes plus anciennes amies, Charlotte, Justine, Claudie, Corinne, Marguerite, je vous dois mes franches rigolades, et nous voilà grandes maintenant...

A mes amis des bancs de la fac Vinciane, Michaël, ButinMarine et j'en passe, qui ont rendu ces années tellement plus agréables et qui ont permis de révéler des talents de photographe, cuisinier et de "powerpointiste",

Laurent VIARD, quand je pense à mon externat je ne peux m'empêcher de penser à vous et "au bon vieux temps"...

Dalila, malgré les nuits courtes et la fatigue nos échanges ces 3 dernières années sont d'une grande importance à mes yeux, merci pour ton soutien sans répit, dans les bons comme dans les mauvais moments.

Claire, merci pour tes expressions qui m'ont bien faite rire, merci d'avoir été là, ne serait-ce que pour partager nos points communs... tu m'auras comprise! A bientôt sur les pistes...

Annie-Laure, je me souviens de notre rencontre à la soirée des nouveaux internes... Quel agréable chemin parcouru ensemble! A nos vies parallèles comme tu dis!

Nadège, Amandine, Catherine (x2!), Cathy, Isabelle, Anne-Pascale, Corinne, Fabrice, Leila, Stéphanie, Isabelle, Anne... et j'en oublie, merci pour votre apprentissage, votre patience et votre confiance... une pensée pour toutes ces nuits blanches à veiller sur le patient, et merci à la tisane de 2h du matin d'exister!

A l'équipe des pédiatres de la Clinique Mutualiste, vous m'avez ouvert votre porte et avez subi mes interrogations, et aujourd'hui vous m'accueillez dans votre équipe! Merci!

Louise, vous me confiez vos patients avec délicatesse et soutien. Vous supportez mes excès d'angoisses de maman et de jeune pédiatre... Merci pour tout!

Merci à tous mes co-internes et aux équipes de choc des urgences, de néonatal, de réa, d'HDJ, de Voiron... Sans vous les choses n'auraient pas été pareilles...

Merci à l'ensemble de l'équipe du CREAK qui a participé à l'élaboration de cette thèse, à Ana Maria pour tous les dossiers sortis, à Isabelle pour ton investissement et les réponses à mes questions, à Gaëlle Hardy pour sa sympathie et ses réponses à mes questions de dernière minute...

Et à tous ceux que j'oublie....

Table des matières

Remerciements :.....	2
Liste des abréviations utilisées	7
Résumé.....	8
Introduction	9
Centre national de référence des angioedèmes (CREAK):.....	12
Physiopathologie :	14
Génétique :	18
Diagnostic :	18
Thérapeutique :	20
Epidémiologie chez l'adulte en France :	21
Etudes chez l'enfant :	22
Matériels et Méthodes.....	24
REGISTRE COBRA :	26
Résultats	27
Description de la population :.....	27
Epidémiologie et description des crises :.....	30
Etude du parcours de soins et prise en charge ultérieure, chez les 73 patients :	37
Dépistage génétique	38
Impact de la création du CREAK	39
Discussion	40
Nombre de patients.....	40
Age de révélation clinique de la maladie.....	41
Intérêt du dépistage précoce.....	44
Les crises sévères :	45
Evolution de la symptomatologie au fil du suivi	46
Difficultés rencontrées	47
Conclusion	48
Bibliographie	51
Annexes	55
Annexe 1, Organigramme du CREAK (site de Grenoble):	55
Annexe 2, Sites des centres de compétences et de références du CREAK:	56
Annexe 3, Questionnaire distribué aux médecins et familles:	57
Annexe 4, Courrier explicatif envoyé aux familles	63
Annexe 5, Courrier explicatif envoyé aux médecins référents	64
Annexe 6 : Charte du réseau CEMARA/BAMARA	65

Annexe 7, Accords CNIL et CCTIRS du registre COBRA:	66
Annexe 8, échelle d'évaluation de la douleur EVENDOL:	67
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	68

Liste des abréviations utilisées

AEH : Angioedème héréditaire

ARA 2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

BAMARA: Base Maladies Rares

CHU: Centre hospitalier Universitaire

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CREAK : Centre national de référence des angioedèmes

C1 inh : C1 inhibiteur

C1inhn-XII_m : C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII de Hageman

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FAI²R : Filière des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares

GFHGNP : Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

PAI : Plan d'Accueil Individualisé

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SFA : Société Française d'Allergologie

SFP: Société Française de Pédiatrie

SOFREMIP : Société Francophone de Rhumatologie et de Médecine Interne Pédiatriques

Résumé

Introduction : L'angioedème est une pathologie fréquente dont l' étiologie est multiple, la plus connue est le relargage de l'histamine. L'angioedème héréditaire à bradykinine (AEH) est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1/10000 et 1/150000 habitants. Nous décrivons l'AEH en trois types : le type 1 avec un abaissement de C1 inhibiteur, le type 2 avec une activité faible de C1 inhibiteur et une forme à C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII de Hageman. L'accumulation de bradykinine dans les tissus, à l'origine du phénomène d'angioedème peut, entre autres, être en relation avec une anomalie qualitative ou quantitative de C1 inhibiteur, ou avec une mutation du facteur XII. La variabilité des symptômes d'un individu à l'autre, notamment chez l'enfant, rend difficile la schématisation clinique avec triade classique oedèmes périphériques, douleurs abdominales et œdème laryngé. Les crises graves, abdominales ou ORL, mettent en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent un traitement spécifique. Le centre national de référence des angioedèmes (CREAK) s'organise en réseau multi sites, Grenoble étant le centre promoteur. En plus de son rôle d'expertise et de continuité des soins, le CREAK a une mission épidémiologique et de recherche. Les études épidémiologiques pédiatriques étant absentes en France et rares dans le monde, nous avons décidé de réaliser une étude épidémiologique de la maladie d'AEH sur le territoire français chez les moins de 18 ans.

Matériel et Méthodes : Les critères d'inclusion étaient :

- Présenter un AEH de type 1, 2 ou à C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII identifiée,
- diagnostiqué avant le 31 août 2014,
- être âgé de moins de 17 ans et 11 mois au 1er mars 2013,
- résider sur le territoire français.

Les dossiers ont, dans un premier temps, été analysés grâce aux bases de données existantes dans le réseau CREAK, dont les missions comportent un registre patient.

Afin d'améliorer l'exhaustivité des données, la méthodologie a comporté également un appel aux sociétés savantes pédiatriques possiblement impliquées dans le suivi d'enfants, et une technique de capture-recapture de différentes files actives (laboratoires, autres études). Cette étude non interventionnelle a comporté un questionnaire médecin-famille diffusé via ces différents canaux afin d'évaluer en objectif secondaire le réseau de soins, et d'obtenir pour les enfants des premières données de qualité de vie. Le CREAK comporte une antenne pédiatrique depuis 2011, jusqu'à cette date les jeunes patients étaient pris en charge en médecine adulte (services de médecine interne, services du CREAK, différents sur-spécialistes).

Résultats : Nous avons identifié 101 patients, répartis en 71% de type 1, 16% de type 2 et 13 % de type 3 (C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII). L'âge au diagnostic est de 5.5 ans en moyenne alors que l'âge du 1er symptôme est de 4.9 ans. 90.4% des enfants présentent des antécédents familiaux avec un dépistage, dans ce cas à un âge de 3.7 ans en moyenne, contre 6.5 ans en moyenne en l'absence d'antécédent familial. Une crise dure en moyenne 40 heures et cause préférentiellement des œdèmes périphériques, ou des crises abdominales, quel que soit le type d'AEH. Environ 22% des patients constituant la cohorte ont présenté une crise grave, qu'elle soit d'origine abdominale, ORL ou située au visage. Notre étude a souligné l'impact de la création du centre maladie rare de cette pathologie, avec une médiane d'année de diagnostic en 2011 ; le dépistage familial systématique avant survenue d'élément clinique a eu lieu à un âge médian de 2 ans.

Conclusion : L'AEH est une pathologie rare qui peut mettre en jeu le pronostic vital dès l'âge pédiatrique et qui nécessite un dépistage précoce et une meilleure formation des pédiatres à la prise en charge et l'éducation thérapeutique de ces jeunes patients.

Introduction

L'angioedème se caractérise par un gonflement des tissus sous cutanés, principalement d'origine histaminique, médié par les IgE (anaphylaxie) ou non (urticaire chronique).

Les angioedèmes peuvent se répartir en sous catégories : aiguës, évoluant en 24-48h et durant moins de 6 semaines, et chroniques, c'est-à-dire évoluant pendant au moins 6 semaines la plupart des jours [1].

Sur le plan étiologique, il peut être secondaire à une allergie (alimentaire, piquûre d'insecte...), une infection, un déficit congénital ou acquis en C1inhibiteur, ou à l'action de traitements. Dans de nombreuses situations clinique l'origine en reste imprécise. L'histamine est le médiateur le plus connu dans l'origine de l'angioedème (réaction à un allergène qui induit un relargage d'histamine), bien que de nombreuses autres molécules de l'inflammation interviennent localement dans la réaction clinique (TNF- α , prostaglandines, leucotriènes, cytokines...). Classiquement la réaction mastocytaire est bloquée par un traitement anti-histaminique.

L'angioedème héréditaire à bradykinine (AEH) est une maladie rare dont la prévalence dans la population générale est estimée entre 1/10 000 et 1/150 000 habitants [2]. Il se caractérise classiquement, et par opposition à la forme liée à l'histamine par l'absence d'urticaire associé, ainsi que par l'absence de prurit.

Historique :

L'angioedème a été décrit par le Dr Von Quincke en 1882, alors que le caractère héréditaire autosomique dominant a été montré en 1917 par Crowder et Crowder. Il a fallu attendre 1963 pour que Donaldson et Evans montrent que cette maladie est liée à un déficit en C1 inhibiteur. C'est à partir de 1986 que des études génétiques aboutissent à la mise en cause d'un gène situé sur le chromosome 11. Après le substitut de C1 inh (1995), de nouveaux médicaments sont proposés en 2004 avec un inhibiteur de la kallikréine et un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine.

Initialement le terme d'œdème angioneurotique soulignait l'impact des facteurs psychologiques et émotionnels dans le déclenchement de la crise.

Classification :

L'AEH est actuellement classé en trois formes distinctes :

- Type 1 : déficit quantitatif en C1 inhibiteur
- Type 2 : déficit qualitatif en C1 inhibiteur
- AEH à C1 inhibiteur normal : avec mutation du facteur XII, et héréditaire sans mutation du facteur XII

L'angioedème d'origine acquise :

- décrit en rapport avec un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), notamment chez l'adulte [3-4], bien que cette pathologie ait été également décrite chez l'enfant [3]. Cette dernière forme a également été décrite avec la prise d'antagoniste de l'angiotensine 2 (ARA 2).
- Oestrogénodépendante : suite à une grossesse [5-6], ou à la prise de traitements tels les oestroprogestatifs utilisés pour la contraception [7].
- relevant de pathologies lymphoprolifératives (hyperconsommation du C1 inhibiteur) ou auto immunes avec des anticorps anti C1 inhibiteur, mais qui ne sont pas d'ordre héréditaire [5].

Tableau 1: Classification des angioedèmes selon le consensus international des angioedèmes héréditaires et acquis selon Lang et al, 2012 [8]

Category	Bradykinin mediated				Mast cell mediated, normal C1INH		Idiopathic, normal C1INH, negative inheritance
	C1INH deficiency/defect		Normal C1INH		IgE mediated	Non-IgE mediated	
	Positive inheritance	Negative inheritance	Positive inheritance	Negative inheritance			
Disease	HAE-1, HAE-2	ACID	HAE with normal C1INH	Drug- induced AE (eg ACEI), nonclassified AE	Anaphylaxis, IgE-mediated urticaria	Chronic spontaneous urticaria, inducible urticarias, nonclassified AE	Nonclassified AE
Occurrence of superficial wheals	Negative	Negative	Negative	Negative	Positive/negative	Positive/negative	Negative

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACID, acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency; AE, angioedema; C1INH, C1 inhibitor; HAE-1, hereditary angioedema type 1 (due to C1 inhibitor deficiency); HAE-2, hereditary angioedema type 2 (due to C1 inhibitor defect).

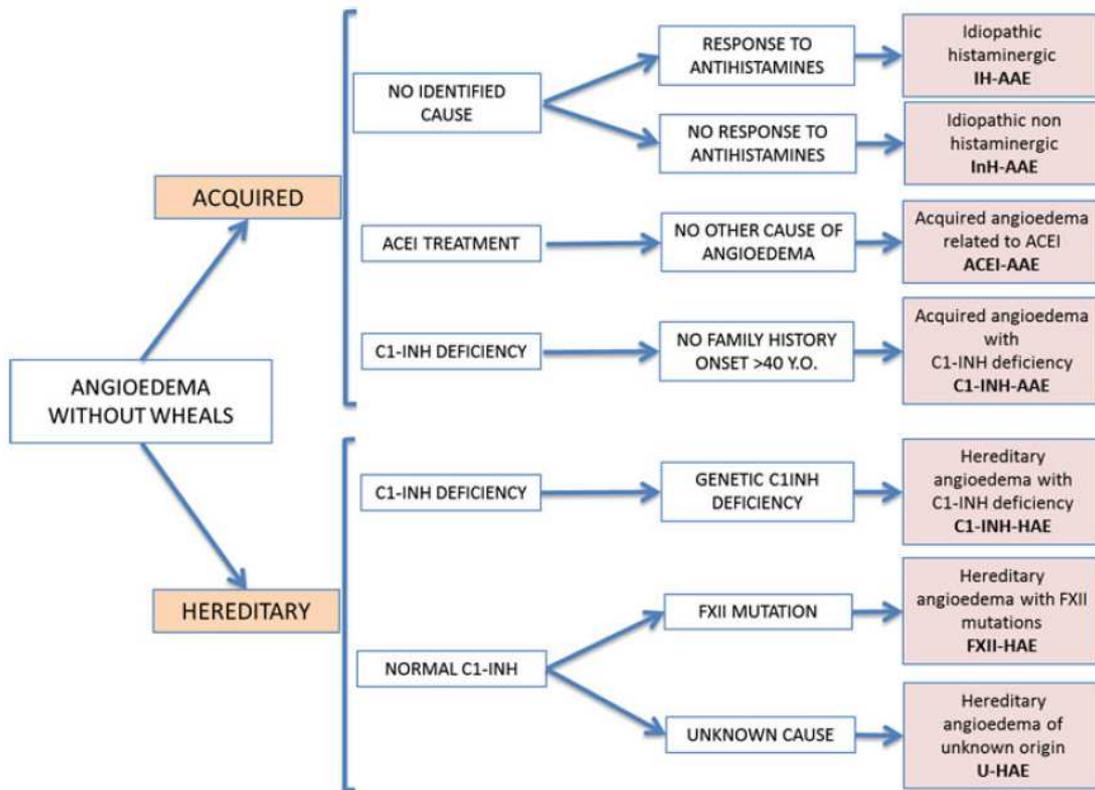


Fig 1: Classification des angioedèmes non urticariens d'après Cicardi and al, 2014 [9]

Centre national de référence des angioedèmes (CREAK):

- Annexes 1-2

Ce centre de référence issu du plan ministériel maladies rares, est né en 2006 et s'adresse à tous les patients présentant un angioedème quelle que soit sa cause (Fig.2). Il s'organise en un réseau multi-sites, Grenoble étant le centre promoteur, associé à 6 centres de référence (Lyon, Lille, Paris, Nancy, Montpellier, Angers) et 6 centres de compétences (Bordeaux, Caen, Niort, Nice, Marseille, Strasbourg). Le CREAK s'articule autour d'une activité clinique : consultations diagnostiques et suivi thérapeutique, réunion de concertation pluridisciplinaire de recours, et d'une activité biologique diagnostique et de recherche : laboratoire d'Exploration de l'Angioedème, laboratoire d'Immunologie, et laboratoire de génétique (SERPING1, mutations facteur XII...). Le centre a été labellisé centre de recherche de maladies rares en 2009. Sur

Grenoble, le centre a été enrichi de consultations pédiatriques à partir de 2009, afin de favoriser le diagnostic, le dépistage et le suivi des enfants. Ses missions sont :

- Expertise (recommandations et protocoles de soins)
- Recours (formation continue, conférence téléphonique mensuelle avec les autres centres)
- Prise en Charge (suivi du patient et permanence des soins) et éducation thérapeutique (EduCREAK)
- Sanitaire et médico-social
- *Epidémiologique et recherche clinique et fondamentale (protocoles et registres, suivi traitement COBRA IOS, recherche et validation de marqueurs biologiques discriminants, participations aux études européennes et internationales cliniques, biologiques et thérapeutiques, caractérisation génotypique de l'angioedème, notamment pour les formes à C1 inhibiteur normal)*
- Et depuis 2011 création d'un réseau pédiatrique s'appuyant sur les centres SOFREMIP et FAI²R, qui implique une collaboration avec des pédiatres formés aux pathologies rares, aux études prospectives pédiatriques, à la gestion des parcours de soins complexes impliquant le lien avec les écoles et les infirmiers libéraux, ainsi que programmes d'éducation thérapeutique.

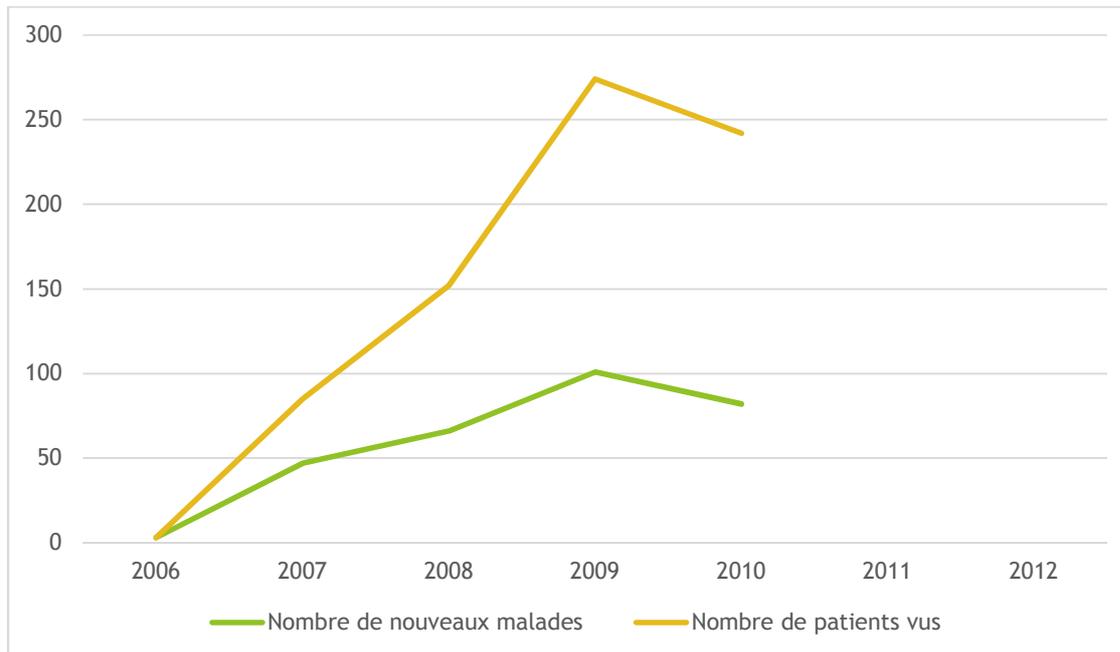


Fig.2: Evolution du nombre de consultations et nouveaux diagnostics au CREAK sur le centre de Grenoble depuis 2006.

Physiopathologie :

Les épisodes récurrents d'angioedème dans cette pathologie sont dus à l'accumulation locale de bradykinine [10-11]; celle-ci accroît la perméabilité endothéliale, la fuite vasculaire et ainsi l'angioedème. La bradykinine est issue du clivage du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) par la kallikréine elle-même activée à la surface de l'endothélium vasculaire. Cette étape est contrôlée par C1 inhibiteur.

Par ailleurs C1 inhibiteur agit également sur le facteur XII (facteur de Hageman).

On comprend que toute modification de l'activité et de la fonction de C1 inhibiteur favorise alors l'accumulation de bradykinine (types 1 et 2), de même qu'une anomalie du facteur XII entraîne une modification de la kininoformation et de la sécrétion de bradykinine (C1inhn-XII_m, ex-type 3) (Fig.6).

Le pronostic vital peut être rapidement engagé lors d'un gonflement des voies aériennes supérieures [12], et ce d'autant plus que l'enfant est jeune et le diamètre de ses voies aériennes est étroit [13]. D'autre part, les douleurs abdominales

engendrées peuvent mimer une pathologie chirurgicale [13-14] et entraîner une prise en charge invasive, alors non nécessaire.



Fig.3 : Photographie d'un jeune garçon (AEH à C1 inhibiteur normal) présentant une crise abdominale



Fig.4 : Photographie d'un angioedème labial

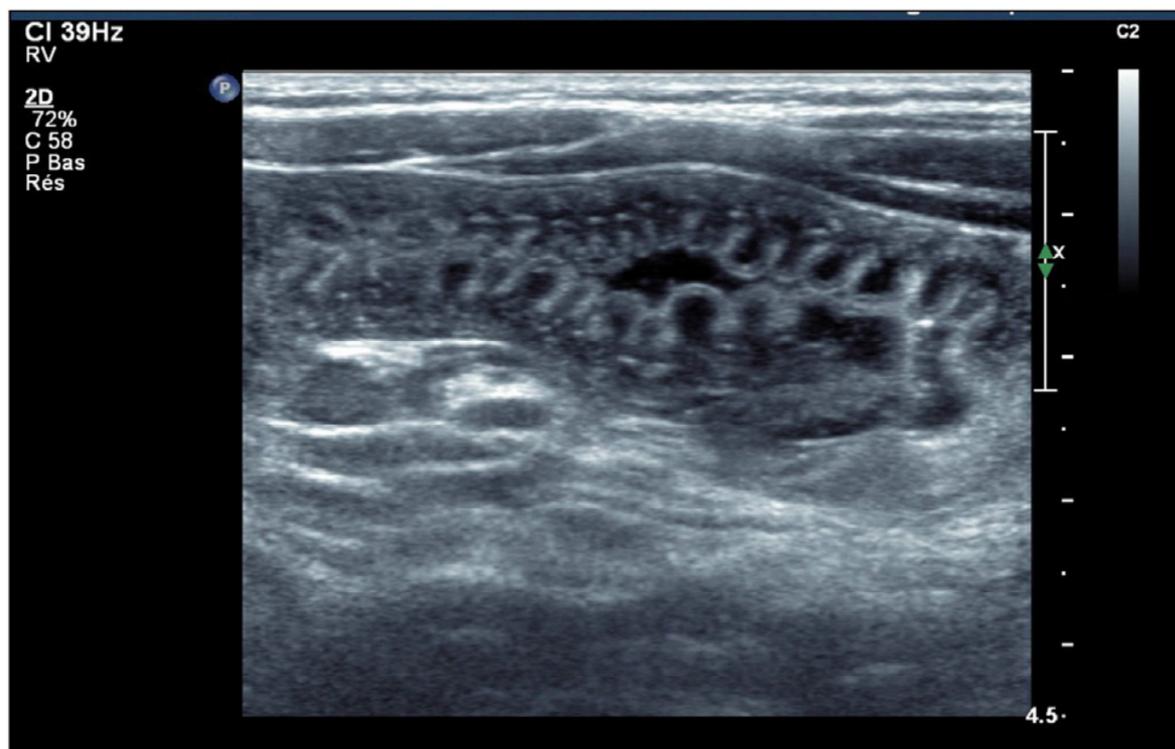


Fig.5: Echographie abdominale dans le cadre d'une crise abdominale chez un enfant de 3,5 ans ayant un déficit en C1inh, suite à un traumatisme facial en sport, tableau pseudo-chirurgical subocclusif, aspect de l'intestin en « pile d'assiettes »

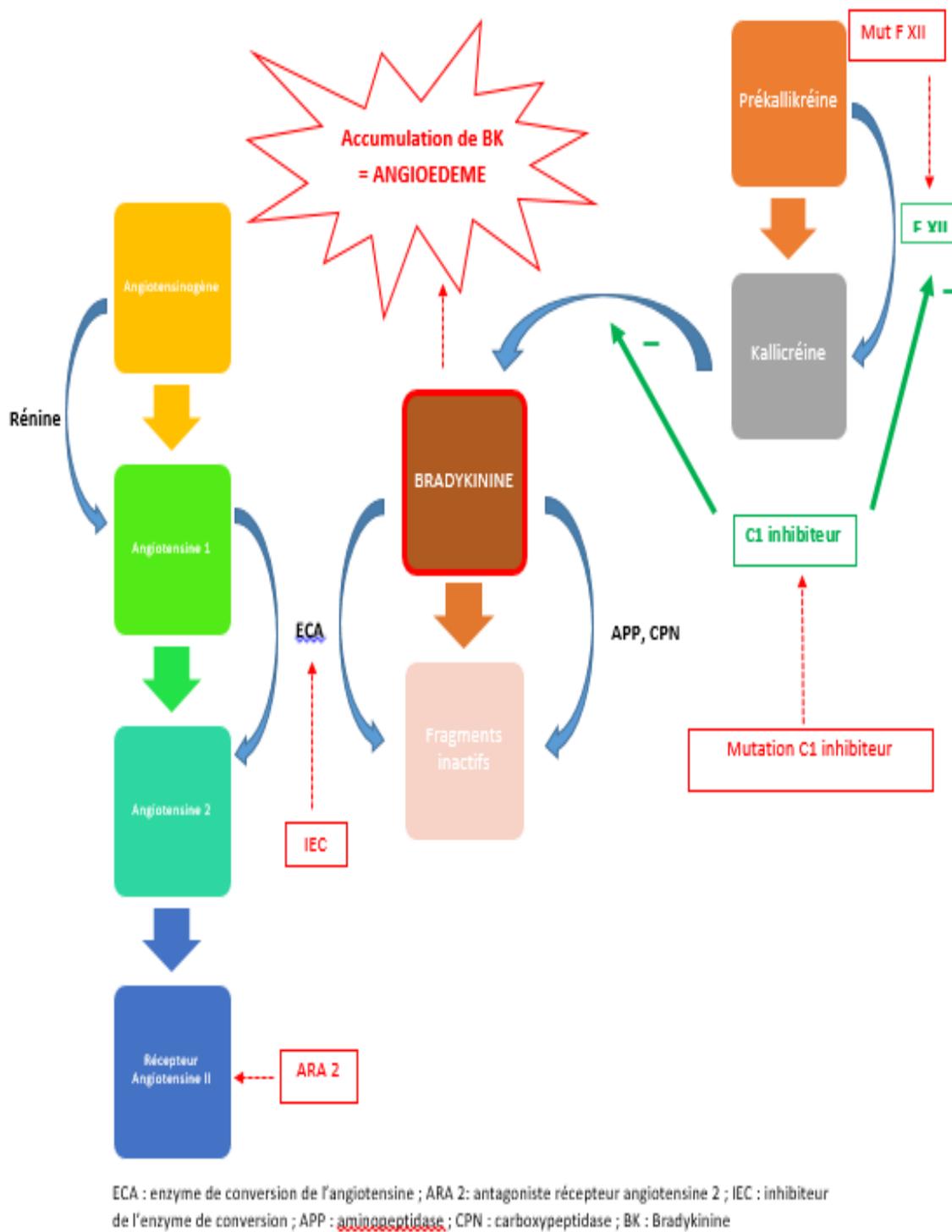


Fig.6 : Schéma physiopathologique récapitulatif en cause dans la maladie d'AEH

Génétique :

Sur le plan génétique, au moins 180 mutations du gène de la protéine codant pour C1 inhibiteur ont été décrites ; Les AEH de types 1 et 2 sont dus à des anomalies du gène *SERPING1* (pour *SEr-Protease Inhibitor G1*; chromosome 11q12-q13-1). Le déficit type 1 est dû à des délétions partielles du gène ou à l'expression d'un transcrit tronqué ; cela entraîne un déficit quantitatif en C1Inh; le type 2 est dû à des mutations ponctuelles ; cela entraîne un déficit qualitatif en C1Inh [30] avec expression de l'allèle muté. En ce qui concerne l'AEH à C1 inhibiteur normal, le gène *F12* codant pour le facteur XII est situé sur le chromosome 5 avec 3 mutations différentes sur l'exon 9 (exemples, mutation faux sens p.Thr328Arg et p.Thr328Lys) [15] et 1 délétion englobant 72 paires de bases sur l'exon 9 [16].

La transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

Très récemment, une étude a retrouvé une anomalie de l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2 dans ces AEH avec C1inhn-XIIIm [17].

Diagnostic :

La variabilité des symptômes d'un individu à un autre, notamment chez l'enfant, rend difficile la schématisation clinique et la triade complète œdèmes périphériques, œdème laryngé et douleurs abdominales étant rare à l'âge pédiatrique, l'errance diagnostique, notamment dans les cas index pédiatriques est encore trop importante.

La crise grave est définie chez l'adulte comme une crise d'œdème mettant en jeu le pronostic vital et se situant au-dessus des épaules (visage, laryngée) ou étant une crise douloureuse abdominale avec une Echelle Visuelle Analogique (EVA) supérieure à 5.

Le diagnostic biologique repose sur le dosage pondéral de C1 inhibiteur, et le dosage de l'activité de ce C1 inhibiteur. L'AEH de type 1 est dû à une baisse pondérale de C1 inh avec comme répercussion une diminution de son activité, et l'AEH de type 2 est dû à la circulation d'une protéine anormale de C1 inh avec une quantité normale, voire élevée de cet élément, mais avec une activité faible [8]. En ce qui concerne

l'AEH à C1 inhibiteur normal « type 3 », les critères diagnostiques sont imprécis, mais nous retiendrons pour l'étude une symptomatologie individuelle et/ou familiale caractéristique associée à une mutation du facteur XII aboutissant à une modification de l'activité des kininogénases (Fig.6), les données concernant les formes pédiatriques d'AEH à C1 inhibiteur normal sans mutation du facteur XII Hageman sont encore très préliminaires. Un algorithme diagnostique a été proposé par Bowen et al. [18] dans un consensus international en 2010 (Fig.7).

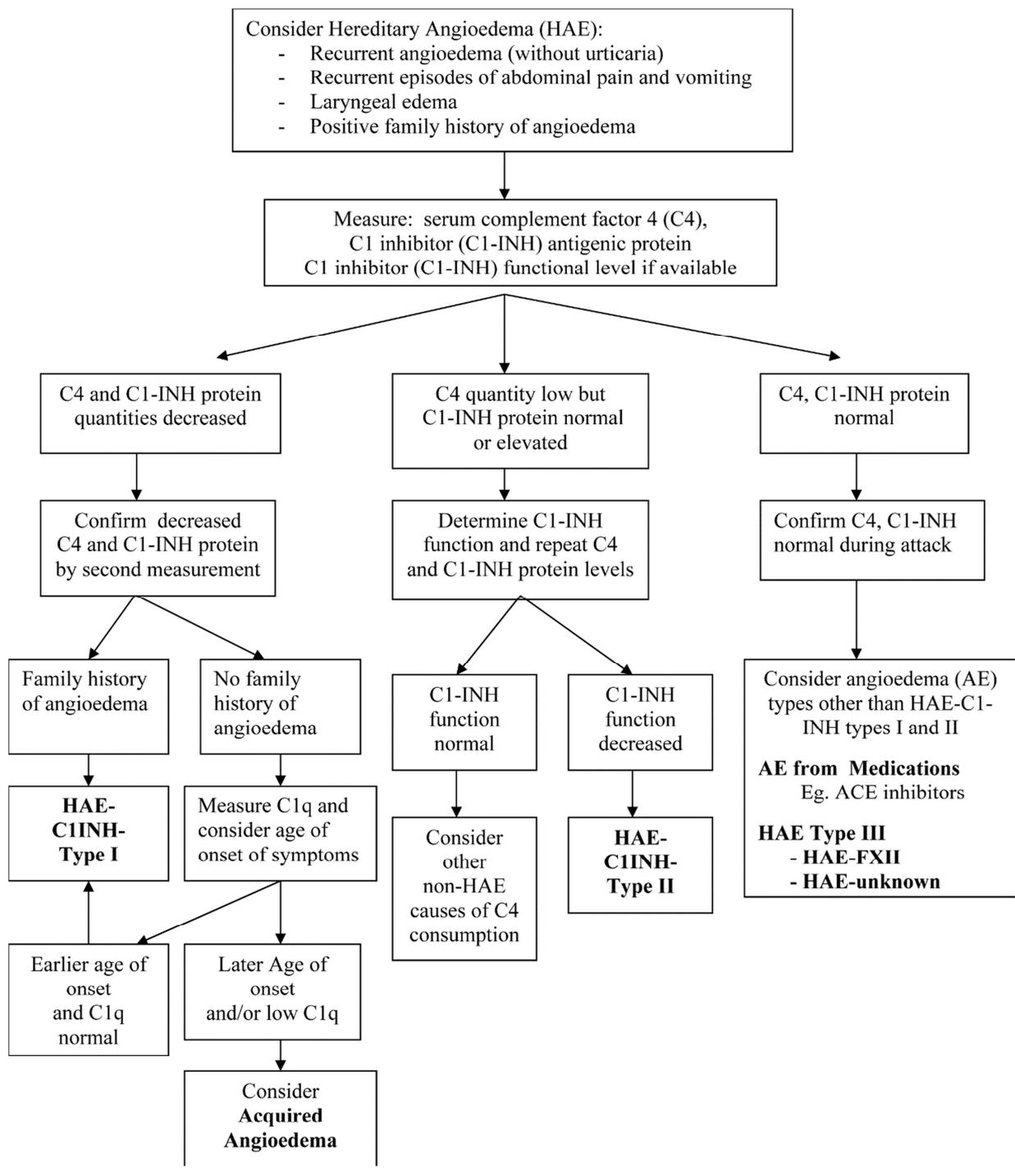


Fig.7 : Algorithme diagnostique de l'AEH selon le consensus établi par Bowen et al, 2010 [18]

Thérapeutique :

Les traitements actuels disponibles chez l'enfant et résumés dans le tableau n°1 peuvent être répartis selon 3 objectifs : traitement de fond, traitement

prophylactique avant une situation à risque prévisible (voyage avec filière de soins peu évaluables ou en vue d'un état de stress prévu (chirurgie, extraction dentaire...), traitement de la crise, modérée ou sévère. Leur utilisation a considérablement permis de modifier la gestion des crises graves notamment [36].

Epidémiologie chez l'adulte en France :

Une étude est actuellement en cours parmi les patients adultes français. En revanche, les études internationales évaluent une prévalence entre 1/10000 et 1/150000 [2], sexe et origine ethnique confondus. Des études plus récentes ramènent une prévalence de 1/100 000 habitants en Espagne [19], 1/65 000 en Italie [20], 1/71000 au Danemark [21].

Tableau 1 : récapitulatif des traitements à proposer en fonction de la situation [22]

	Crises modérées	Crises Sévères	Traitement prophylactique	Traitement de fond
Types I/II	<p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) <i>Formes galéniques disponibles</i> : Ampoules Buvables 1g/10 ml, comprimés 500 mg, ampoules injectables IV 500 mg/5 ml Le plus tôt possible dès les prodromes <i>Posologie</i> : 10 mg/kg/6h pendant 12 à 24 h (maximum 3g)</p>	<p>Concentrés de C1inh : - BERINERT® <i>Formes galéniques disponibles</i> : flacons 500 UI <i>Posologie</i> : 15 à 30 UI/kg IVL (1500 UI au-delà de 50 kg) - CINRYZE® après 12 ans Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI <i>Posologie</i> : 1000 UI</p>	<p>Interventions mineures : Danazol (DANATROL®) 2,5 à 10 mg /kg/j (maximum 600 mg/j) 5 j avant le geste jusqu'à 2 j après. Concentré C1 inh disponible pour le geste. <i>Intervention à risque (face, cou, soins dentaires et intubations)</i> Concentré C1inh BERINERT® 15 à 30 UI/kg dans les 6 h précédant l'intervention, avec deuxième dose disponible) CINRYZE® après 12 ans 1000 UI dans les 24 h précédant l'intervention Si intervention urgente BERINERT® 15 à 30 UI/kg</p>	<p><i>Crises fréquentes 1 ou plus / mois ou ATCD crises sévères</i> Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) 20 à 40 mg/kg/j en 3 prises (maximum 3 g/j avec évaluation de l'efficacité, individuelle <i>En 2° intention dans les formes sévères ne répondant pas à l'acide tranexamique et aux mesures préventives, (RCP)</i> Danazol (DANATROL®) 2,5 mg/kg (50 à 200 mg/maximum, dose minimale efficace à réduire si possible à 1j/2 jusqu'à 1 prise/7 j si efficace, à éviter chez la fille Adolescente pubère discuter traitement progestatif LUTERAN® ou LUTENYL® 21 j/mois Concentré de C1inh CINRYZE® après 12 ans 1000 UI tous les 3 à 4 j IVL</p>
<p>Angioedème à C1inh normal Concentrés C1inh hors AMM pour types non I/II</p>	<p>Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) <i>Formes galéniques disponibles</i> : Ampoules Buvables 1g/10 ml, comprimés 500 mg, ampoules injectables IV 500 mg/5 ml Le plus tôt possible dès les prodromes <i>Posologie</i> : 10 mg/kg/6h pendant 12 à 24 h (maximum 3g)</p>	<p>Concentrés de C1inh : - BERINERT® <i>Formes galéniques disponibles</i> : flacons 500 UI <i>Posologie</i> : 15 à 30 UI/kg IVL (1500 UI au-delà de 50 kg) - CINRYZE® après 12 ans Formes galéniques disponibles : flacons 500 UI <i>Posologie</i> : 1000 UI</p>	<p><i>Interventions mineures</i> Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) Posologie 20 à 40 mg /kg/j en 2 à 3 prises 5 j avant jusque 2 j après <i>Intervention à risque (face, cou, soins dentaires et intubations)</i> Concentré C1inh BERINERT® 15 à 30 UI/kg dans les 6 h précédant l'intervention, avec deuxième dose disponible) CINRYZE® après 12 ans 1000 UI dans les 24 h précédant l'intervention Si intervention urgente BERINERT® 15 à 30 UI/kg</p>	<p><i>Crises fréquentes 1 ou plus / mois ou ATCD crises sévères</i> Acide tranexamique (EXACYL®, SPOTOF®) 20 à 40 mg/kg/j en 3 prises (maximum 3 g/j avec évaluation de l'efficacité, individuelle <i>En 2° intention dans les formes sévères ne répondant pas à l'acide tranexamique et aux mesures préventives (RCP)</i> Adolescente pubère discuter LUTERAN® ou LUTENYL® 21 j/mois Concentré de C1inh CINRYZE® après 12 ans 1000 UI tous les 3 à 4 j IVL Icatibant (FIRAZYR®) seringues de 30 mg, voie sous cutanée</p>

Etudes chez l'enfant :

Il n'y a à ce jour à notre connaissance pas d'étude épidémiologique française sur la population pédiatrique du territoire. Une revue de la bibliographie n'a permis de

retrouver que 3 cohortes pédiatriques étudiées dans le monde, en Hongrie [10] (49 patients), aux Etats Unis [23] (25 patients) et au Royaume-Uni [24] (101 patients).

Actuellement en France, cette pathologie reste méconnue notamment des pédiatres et des autres praticiens prenant en charge des enfants ; l'estimation du nombre de cas pédiatriques est alors difficile tant par le risque de sous-estimation (absence de diagnostic, erreur de diagnostic) que par le risque de sur-estimation (angioedème d'autre origine,). La symptomatologie, et notamment la symptomatologie digestive peut mimer des pathologies fréquentes chez l'enfant et notamment des pathologies chirurgicales [14] type invagination intestinale aiguë [25-26], appendicite aiguë [27], ou autres [28].

La symptomatologie respiratoire aboutissant à un œdème de la luette n'est cliniquement pas différente de celle d'origine allergique ce qui a pu conduire à des erreurs diagnostiques comme rapporté par la littérature où une petite fille de 3 ans avait été diagnostiquée et traitée comme un angioedème histaminique [29].

L'objectif principal de l'étude était de faire un état des lieux précis de l'épidémiologie de l'AEH chez le patient de moins de 18 ans sur le territoire français.

Matériels et Méthodes

L'objectif essentiel de l'étude étant épidémiologique, nous avons essayé de recruter l'intégralité des patients pédiatriques du territoire français.

Les critères d'inclusion étaient :

- Etre âgé de moins de 18 ans au moment du recrutement au 1^{er} mars 2013
- Présenter un AEH de type 1, type 2 ou avec C1 inhibiteur normal et mutation du facteur XII identifiée
- Avoir été diagnostiqué avant le 31 août 2014

Nous avons tout d'abord utilisé le maillage territorial renseigné par le CREAK (annexe 1) pour contacter les principaux praticiens intervenant dans cette pathologie. Les sociétés savantes de médecine ont également été contactées par la diffusion de mails sur ces réseaux : Société Française de médecine interne pédiatrique (SOFREMIP), Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP), Société Française d'allergologie (SFA), Société Française de pédiatrie (SFP), Groupe Français de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP).

Dans un souci d'exhaustivité nous avons également utilisé les bases de données anonymisées des laboratoires référents du CREAK au CHU de Grenoble, en charge du dépistage biologique et génétique de la maladie, afin d'obtenir la listes des médecins prescripteurs dont les dosages demandés ont abouti à un diagnostic positif de la maladie. Ainsi nous avons pu effectuer une recherche inversée en demandant directement au médecin prescripteur de nous faire parvenir les renseignements sur le ou les patient(s) atteint(s).

Les familles recevaient via leur médecin référent de la maladie un questionnaire à remplir concernant l'AEH, le parcours ayant abouti au diagnostic, les antécédents personnels et familiaux, les symptômes présentés.

Dans le cadre des missions du CREAK un versant d'évaluation du parcours de soins et de l'impact sur la scolarité et les loisirs a pu être renseigné via un questionnaire parents et enfants.

- Annexe 3

Un courrier explicatif était joint au questionnaire s'adressant à la famille, ainsi que les coordonnées du secrétariat du CREAK, afin de pouvoir répondre à des questions éventuelles.

- Annexes 4 et 5

L'association des malades souffrant d'angioedème (AMSAO) a également sensibilisé les patients et familles de patients à cette démarche épidémiologique et d'évaluation du parcours de soins.

Nous avons également procédé à des méthodes de capture-recapture via différentes bases de fichiers existantes (laboratoires, études en cours, notamment étude épidémiologique de l'AEH en région Ile de France, laboratoires pharmaceutiques, pharmacies hospitalières délivrant du BERINERT®, registre COBRA) : les données ont été croisées afin de récupérer des dossiers non identifiés dans notre base.

Les données ont toutes été anonymisées puis ensuite entrées informatiquement afin d'être traitées sur le plan statistique.

Une demande complémentaire au CCTIRS est en cours et a pour objectif de permettre la création, à partir de cette base épidémiologique CREAK pédiatrique, d'une base de données pérenne utilisable par les centres du CREAK pour des études ultérieures cliniques, thérapeutiques et pharmacologiques (très peu de données existantes en pédiatrie et retard de phases II et III thérapeutiques du fait de difficultés de recrutement des jeunes patients en crise).

Cette base pourra s'articuler avec la base BAMARA du ministère pour les maladies rares. - Annexe 6

REGISTRE COBRA :

Il s'agit d'un registre thérapeutique incluant les patients sous BERINERT® suivis dans les différents centres du CREAK, avec suivi de type cohorte prospective (descriptif des crises, traitements de la crise, traitements de fond, traitement prophylactique, évaluation de l'efficacité des traitements, et de la qualité de vie). Il s'agit d'une étude non interventionnelle avec uniquement accord de non opposition pour lequel l'accord CNIL a été obtenu le 14 mai 2012 et l'accord CCTIRS le 2 novembre 2010.

- Annexe 7

Les enfants y sont inclus en intention de traiter puisque seul le BERINERT® à l'AMM en France en traitement de la crise chez l'enfant de moins de 12 ans.

Les nouveaux patients non encore inclus dans ce registre l'ont pu être dans les suites de notre travail.

Résultats

Au total nous pouvons donc comptabiliser 101 patients d'âge pédiatrique au moment du recrutement identifiés sur le territoire français.

Les données épidémiologiques de ces 101 patients ont donc été recueillies par :

- L'envoi des questionnaires qui a abouti à 73 réponses de la part des praticiens, et à 26 de la part de familles (+/- enfants) permettant de compléter les données cliniques et certaines informations sur le circuit de soins,
- Les méthodes de capture-recapture de fichiers patients qui ont permis de compléter les datas de 28 patients pour qui les informations sont plus restreintes (âge, sexe et type d'AEH présenté).

L'essentiel de l'analyse statistique sur les données plus complètes porte sur les 73 dossiers remplis par les praticiens. 19 centres ont été identifiés et 16 centres ont répondu à nos sollicitations. 1 des centres n'ayant pas répondu n'a pas de pédiatre référent identifié pour la maladie.

Description de la population :

- En fonction du type et des réponses obtenues

Notre registre comporte 72 patients atteints d'AEH de type 1, 16 patients de type 2, 13 avec C1 inhibiteur normal et mutation facteur XII.

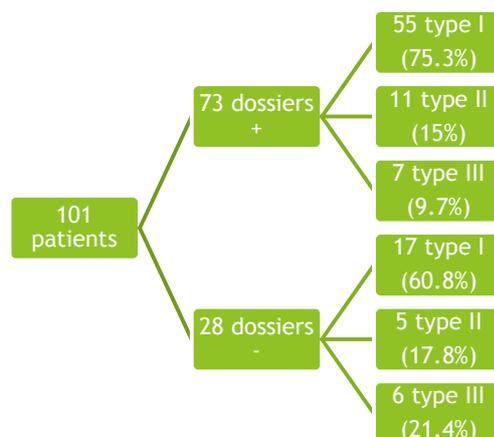


Fig.8: Répartition des patients selon la méthode d'obtention du dossier puis du type d'AEH

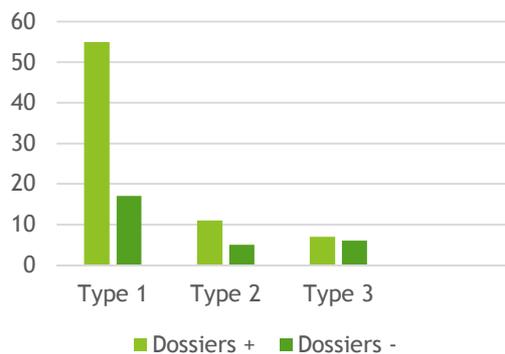


Fig 9.: Répartition des réponses au questionnaire en fonction du type d'AEH présenté

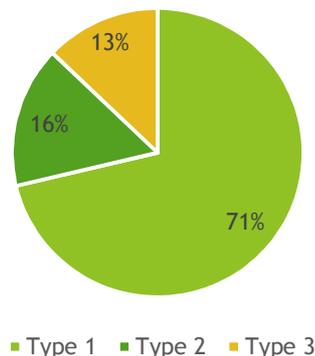


Fig.10: Pourcentages des types d'AEH représentés dans la cohorte

- **Sex-ratio**

La répartition entre sexes féminin et masculin est homogène, avec un sex-ratio F/M (52/49) de 1.06.

- **Population au 31 août 2014**

La moyenne d'âge de la population pédiatrique étudiée au 31 août 2014 est de 9.9 ans. 25 nouveaux cas ont été diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 août 2014.

- **Lieux de suivi des patients**

En fonction de l'évolution et du développement des centres de référence et de compétence du CREAK, la cartographie du suivi pédiatrique s'est légèrement modifiée, permettant aux enfants d'être de plus en plus souvent suivis dans un lieu proche de leur domicile (Fig.11 et 12).

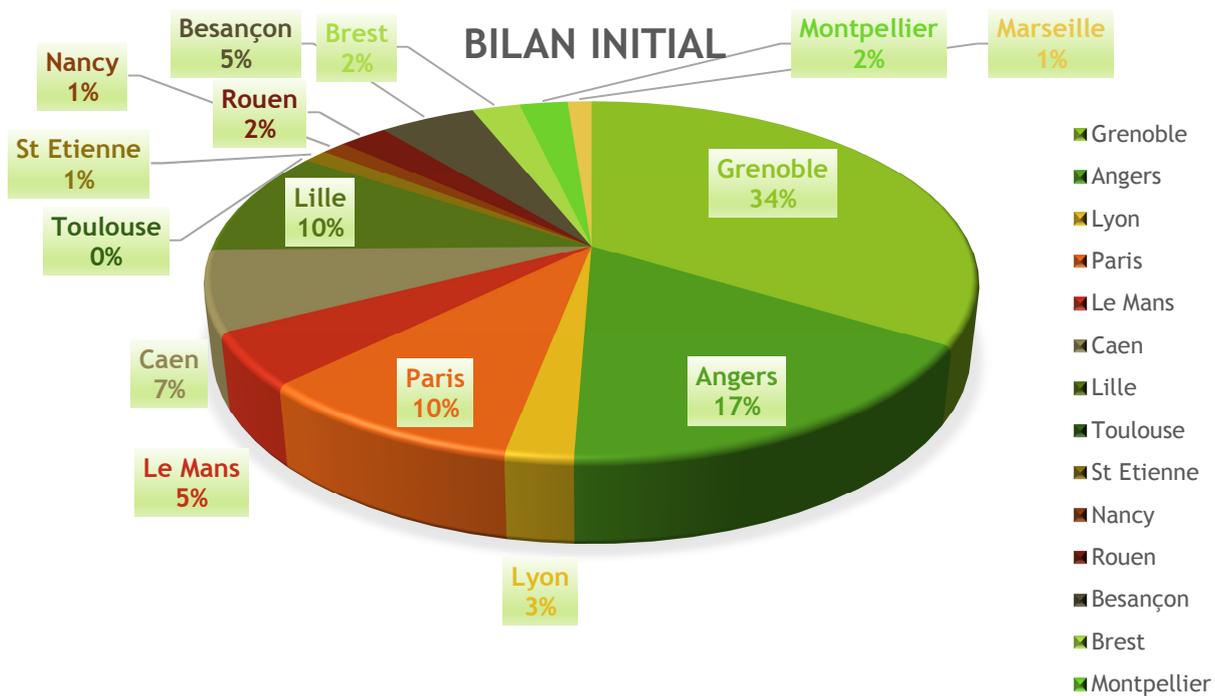


Fig.11 : Répartition du lieu de suivi des patients au moment du diagnostic

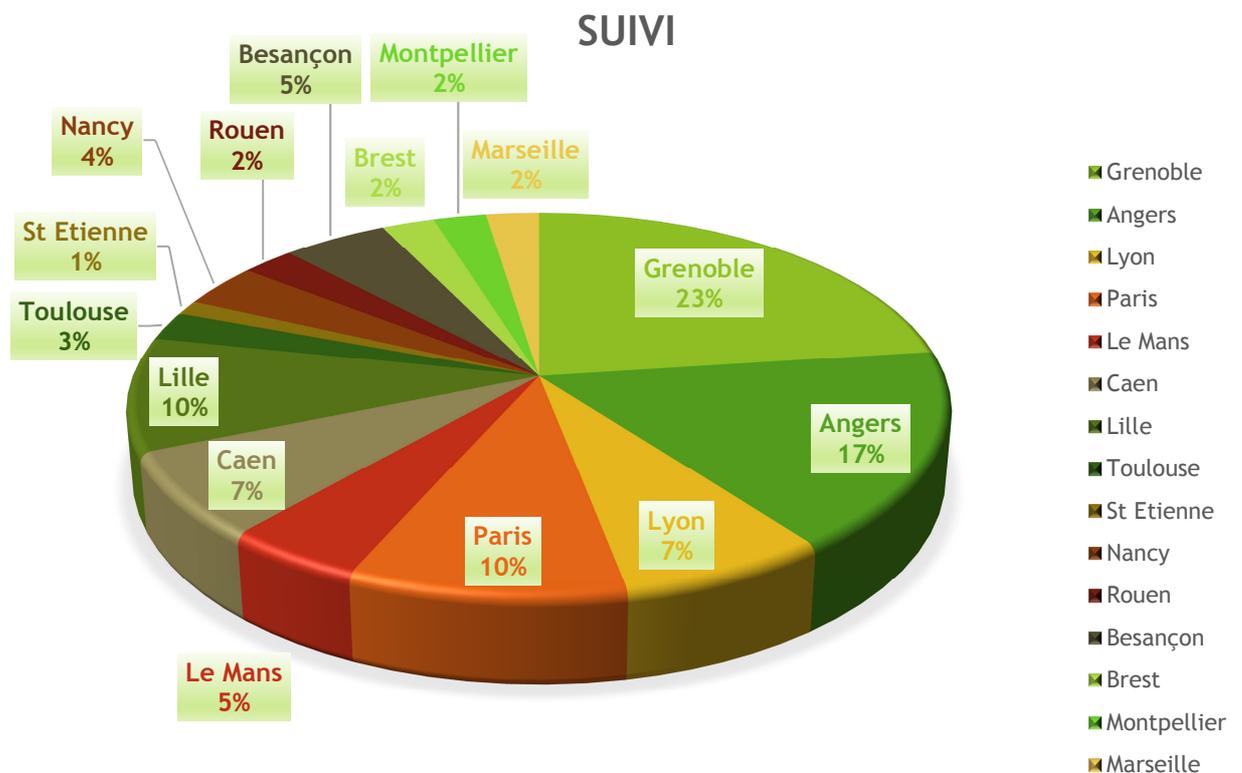


Fig.12: Répartition du lieu de suivi des patients lors du suivi

Epidémiologie et description des crises :

- Age au diagnostic :

La moyenne d'âge d'apparition du 1^{er} symptôme est de 4.9 ans, tandis que la moyenne d'âge au diagnostic est de 5.5 ans. Notons que 4 patients ont été dépistés à la naissance sur le sang du cordon. Il s'écoule environ 2 ans entre l'apparition du 1^{er} symptôme et l'établissement du diagnostic.

90.4 % des enfants (66/73) présentent des antécédents familiaux ; ces enfants présentent une moyenne d'âge au diagnostic de 5.3 ans. Parmi ces 66 patients, 35 ont bénéficié d'un dépistage pré-symptomatique et 31 ont été diagnostiqués après l'apparition d'une symptomatologie clinique.

* Si on ne considère uniquement que les patients ayant été diagnostiqués suite au dépistage, et ne présentant pas de symptomatologie clinique à ce moment, soit 32 enfants renseignés (détail de l'âge au diagnostic manquant pour 3 patients), l'âge moyen du diagnostic est de 3.7 ans, avec une médiane à 2 ans.

* Concernant les enfants symptomatiques au diagnostic et présentant des antécédents familiaux, soit 31 patients, la moyenne d'âge est de 7.1 ans mais la médiane est de 4.8 ans.

7 enfants ne présentent pas d'antécédent familial connu ; pour ceux-là la moyenne d'âge au diagnostic est de 6.5 ans et la médiane à 6 ans.

Tableau 2 : tableau récapitulatif des âges moyens et médiaux au diagnostic en fonction des modalités du diagnostic

	Sexe Féminin	Sexe Masculin	Age moyen diagnostic (an)-Médiane	Age minimum - Age maximum au diagnostic (an)	Moyenne du nombre de mois écoulés entre le 1 ^{er} et le diagnostic-Médiane
Diagnostic sur antécédents seuls (31.7%)	15	17	3.7 - 2	0-15	/
Diagnostic sur clinique avec antécédents (29.7%)	19	11	7.1 - 4.8	1-17	21.9-12
Diagnostic sur clinique seule (6.9%)	2	5	6.5 - 6	3-11	33-31
Non renseigné (32%)	16	16	NR-NR	NR	NR

- **Symptomatologie au diagnostic :**

30 patients ont présenté des œdèmes périphériques, des extrémités, des parties génitales (2), ou du visage (4). 17 patients ont présenté des crises abdominales et 3 patients une crise ORL.

Le suivi de ces enfants a permis d'observer que les symptômes présents au diagnostic sont essentiellement ceux constituant leur symptomatologie principale ultérieurement.

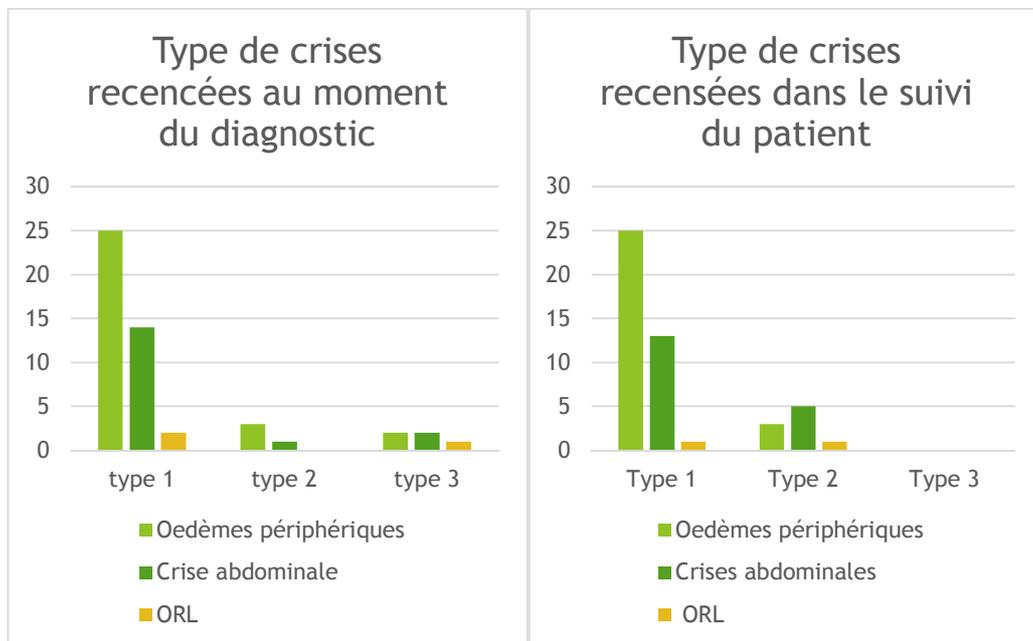


Fig.13 : Evaluation du type de crises présentées en fonction du temps

- **Fréquence et durée des crises ; implication dans la qualité de vie :**

La moyenne de durée des crises d'AEH rapportées est de 40.8h, tous types confondus, avec un minimum d'une heure et un maximum de 72h. La médiane de la durée est retrouvée à 42h.

Pour les patients pour lesquels les données ont pu être recueillies : 14 enfants ont rapporté une fréquence des crises de 1 à 2 par an, 6 enfants de 3 à 5 par an, 5 enfants de 6 à 10 par an et 3 enfants ont rapporté plus de 10 crises annuelles en

moyenne. Pour les enfants ayant répondu au questionnaire concernant l'évaluation de leur vécu de la pathologie et de son impact sur leur vie scolaire et parascolaire est plutôt positive avec seulement 2 enfants sur les 13 ayant répondu rapportant un retentissement « moyen » ou « élevé » sur les activités pratiquées. 7 enfants sur 12 affirment avoir manqué l'école moins de 3 jours par an sur l'année scolaire 2010-2011, et 3 enfants auraient été absents du fait de leur maladie 8 à 30 jours sur cette même année.

- Crise grave

Dans notre série, 16 patients sur 73, soit 21.9% ont présenté une crise enregistrée comme grave, qu'elle soit abdominale ou laryngée ou située au visage ; 10 patients ont rapporté une crise abdominale (dont 2 ayant eu comme conséquence une invagination intestinale aiguë et 1 ayant abouti à une appendicectomie), 6 une crise laryngée (un patient a présenté 2 crises laryngées) et 1 une crise située au visage décrite comme sévère. 11 patients ont présenté un œdème du visage n'ayant pas été rapporté comme sévère; en revanche 3 au moins de ces patients ont reçu un concentré de C1 inhibiteur lors de cette crise. 1 autre patient aurait présenté un œdème laryngé non sévère n'ayant pas mis en jeu le pronostic vital.

Ces 16 patients ayant présenté une crise d'AEH grave, d'origine ORL, abdominale ou située au visage, se répartissent ainsi : 13 sont atteints d'un AEH type 1, 2 d'un AEH type 2 (1 des 2 patients a présenté 1 crise abdominale avec invagination intestinale aiguë et 2 crises laryngées) et 1 d'un AEH à C1 inhibiteur normal avec mutation facteur XII.

18 enfants ont déjà reçu un concentré de C1 inhibiteur et 5 enfants ont reçu de l'ICATIBANT (antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine).

Les patients ayant reçu de l'ICATIBANT (hors AMM chez l'enfant de moins de 18 ans) étaient de grands adolescents pour 3 d'entre eux (1 patient en a reçu par sa maman en auto-médication lors d'une crise située au visage). Pour le 5^{ème}, les données relatives à l'injection d'ICATIBANT ne sont pas renseignées.

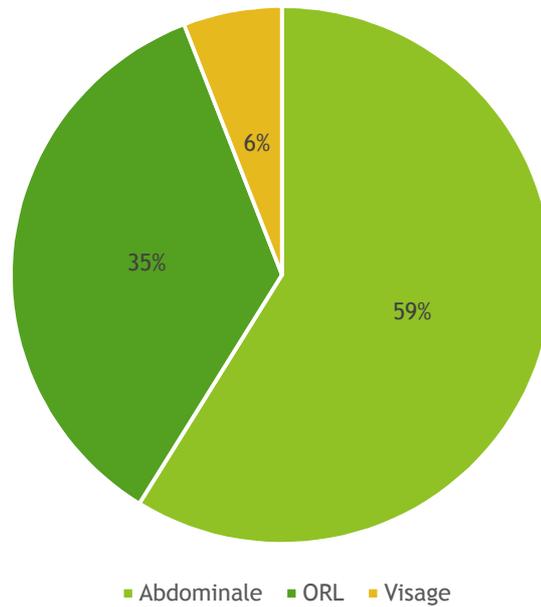


Fig.14 : Répartition des crises sévères en fonction du site atteint

Dans notre série, parmi les patients symptomatiques, on a relevé que 12 des patients sur les 31 symptomatiques avant l'âge de 5 ans avaient présenté au cours de leur histoire une crise grave, soit 38.7%, tandis que seulement 4 patients sur les 16 qui ont présenté un premier symptôme à partir de l'âge de 6 ans ont présenté un épisode grave, soit 25% ($p=0.35$).

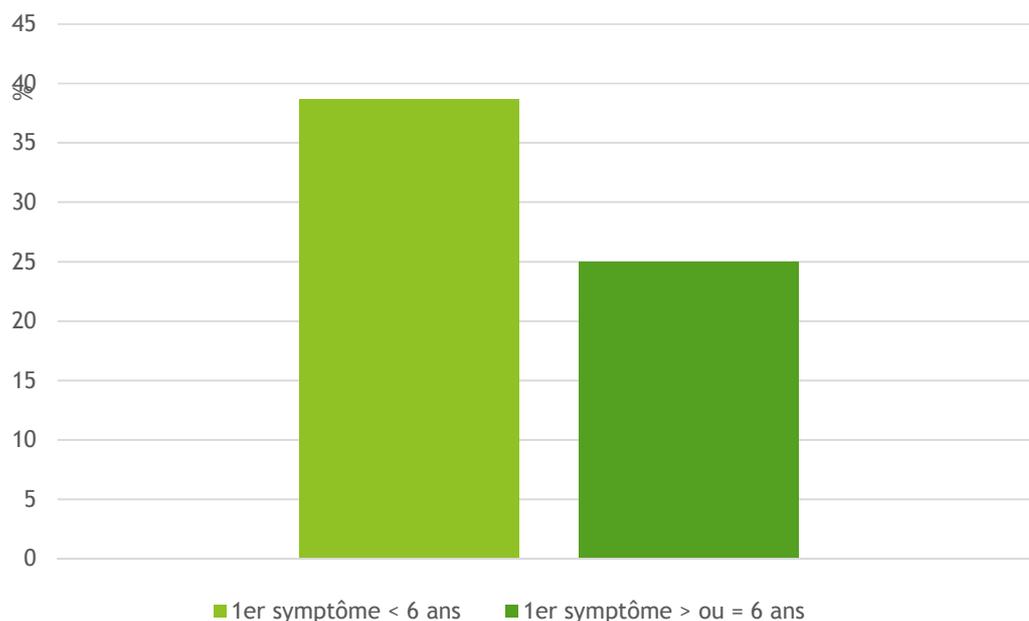


Fig.15 : Pourcentage de survenue d'un épisode de crise grave en fonction de l'âge d'apparition du 1er symptôme

Concernant la série des patients ayant été symptomatiques avant 5 ans, 40.9% ont présenté 1 à 2 crises par an, 18.2% ont présenté 3 à 5 crises par an, 18.2 % 6 à 10 crises par an et 18.2% ont présenté plus de 10 crises par an. 4.5 % n'ont présenté qu'une crise inaugurale.

Concernant la série des patients ayant été symptomatiques à partir de 6 ans, 36.4% ont présenté 1 à 2 crises par an, 18.3% ont présenté 3 à 5 crises par an, 9% 6 à 10 crises par an et 9% ont présenté plus de 10 crises par an. En revanche 27.3% ont noté n'avoir présenté qu'une seule crise inaugurale.

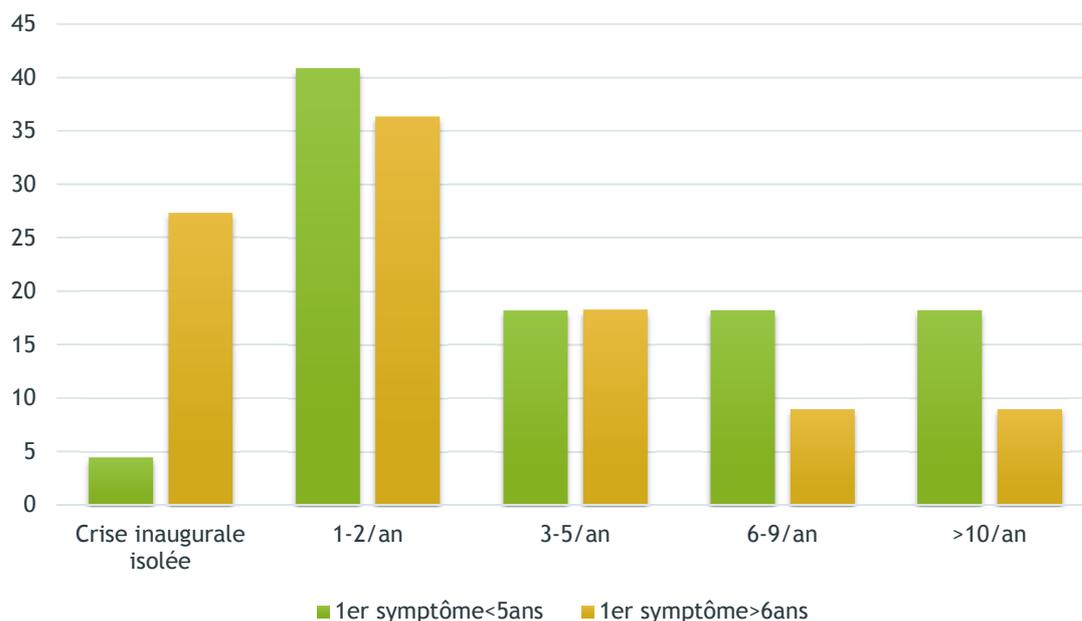


Fig.16 : Pourcentage de la population d'enfants évaluant la fréquence de survenue des crises en fonction de l'âge de survenue du 1er symptôme

Sur le plan du retentissement de la puberté sur la maladie, le nombre de réponses est faible (moyenne d'âge de 9.9 ans au 31 août 2014), 9 patientes seulement, mais 3 ont noté une amélioration, 3 une stabilité et 3 une aggravation de la maladie.

Les facteurs déclenchants rapportés sont décrits sur le graphique ci-dessous :

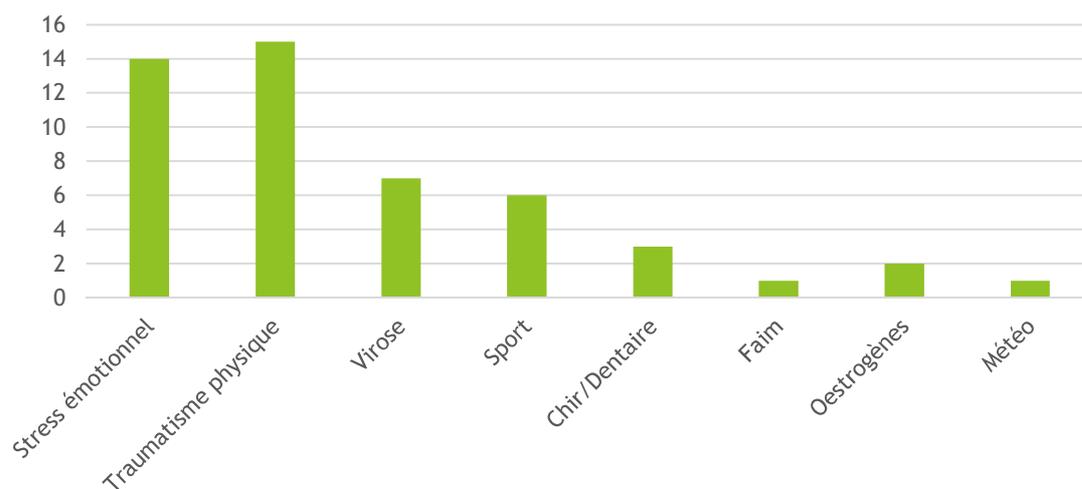


Fig.17: répartition des facteurs déclenchants rapportés

Etude du parcours de soins et prise en charge ultérieure, chez les 73 patients :

Sur les 73 patients présentant un dossier rempli, 66 présentaient des antécédents familiaux dont 35 ont été diagnostiqués uniquement via un dépistage familial au vu des antécédents, et 31 présentaient en plus une symptomatologie clinique au diagnostic. Nous avons pu remarquer que les enfants atteints ont essentiellement rencontré des allergologues (32%), des urgentistes (25%) et des pédiatres (25%).

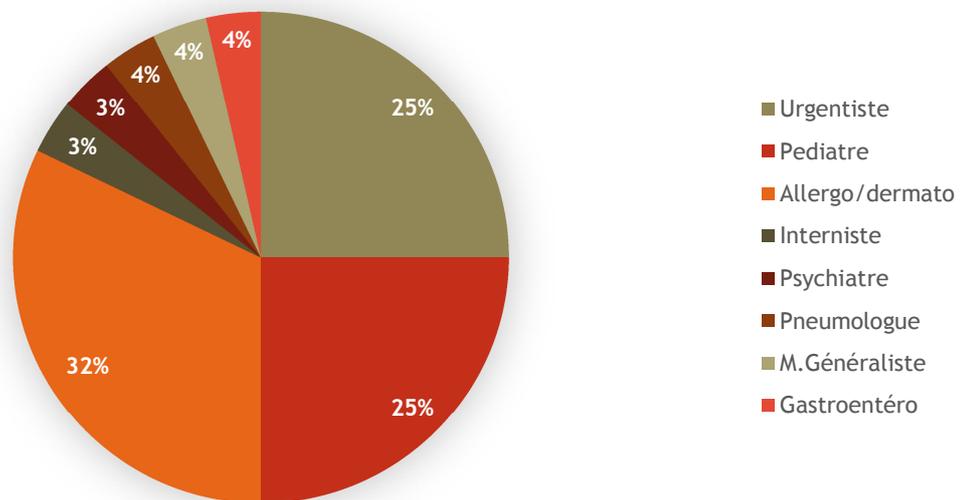


Fig.18 : Répartition des spécialistes rencontrés avant le diagnostic

La prise en charge thérapeutique des épisodes critiques avant le diagnostic a été précisée pour 18 patients :

2 patients, avec antécédents familiaux, ont reçu un traitement adéquat (Concentré en C1 inhibiteur avant extraction dentaire et Acide tranexamique pour le 2^{ème} patient).

9 patients ont été hospitalisés dont 1 en service de réanimation pour une crise grave laryngée et 1 autre a subi une appendicectomie, ce dernier ne présentait pas d'antécédent familial connu.

3 enfants ont reçu des anti-histaminiques et/ou des corticoïdes.

1 enfant a été tour à tour traité pour les oreillons, un phimosis, une conjonctivite, en fonction des symptômes que provoquait son AEH.

1 enfant a reçu des anti-inflammatoires, 1 autre a reçu un traitement antalgique par Phloroglucinol et Codéine.

1 des patients a reçu dans sa 1^{ère} année de vie un traitement par inhibiteur de la pompe à protons, un antalgique type paracétamol, un anti diarrhéique par racécadodril et l'association corticoïdes/ anti-histaminiques pour une suspicion d'allergie alimentaire ; la maman du patient attribue dans le questionnaire ces symptômes comme un état critique de la maladie et décrit un enfant inconfortable, présentant des douleurs abdominales, des selles liquides, régulièrement, notamment après l'alimentation.

Notons que parmi tous ces enfants, seulement 6 patients ne présentaient pas d'antécédents familiaux de la maladie.

38 patients au moins bénéficient d'un PAI.

Dépistage génétique

La recherche de la mutation du gène *SERPING 1* n'est pas systématique chez tous les patients ; elle est proposée lorsqu'elle n'a jamais été recherchée dans une famille et sur les cas index. Pour notre étude 2 patients n'ont pas d'antécédent familial connu mais la mutation n'a pas été recherchée. Pour un 3^{ème} patient, nous supposons que celle-ci a été faite chez un membre de la famille.

Le laboratoire de génétique de l'angioedème du CREAK a identifié au total dans sa cohorte 95 patients d'âge pédiatrique entre 1995 et 2014 porteurs de la mutation du gène *SERPING1* sur le territoire français.

Remarquons dans cette étude l'existence d'une fratrie issue de parents consanguins, dont l'un des enfants est symptomatique, qui présente une réelle diminution biologique de C1 inh mais sans mutation du gène *SERPING 1* retrouvée (pour moins de

10% des proposants avec déficit fonctionnel pour C1 inh, l'anomalie sur le gène *SERPING 1* n'est pas retrouvée : étude grenobloise sur 300 proposants).

D'autre part, 2 autres enfants issus de la même mère mais avec un père différent sont biologiquement porteurs d'un AEH de type 1, comme leur mère, cependant à ce jour la mutation du gène *SERPING 1* n'a été retrouvée chez aucun d'eux.

100% de nos patients inclus avec un C1 inhibiteur normal présentaient une mutation du facteur XII.

Impact de la création du CREAK

Environ 80% des diagnostics ont été posés après 2006, année de la création du CREAK. L'année médiane de diagnostic est 2011 alors que la médiane d'année de naissance de la population est 2004. Pour les patients dont le 1^{er} symptôme est apparu avant 2006, le délai diagnostique a été en moyenne de 42 mois ; cependant il faut noter que 2 patients avaient bénéficié d'un dépistage pré-symptomatique. Parmi les patients nés avant la création du CREAK et présentant des antécédents familiaux l'âge moyen au diagnostic est de 7.3 ans (médiane à 7 ans), ce qui nous fait suggérer que le dépistage familial était encore peu développé dans cette pathologie avant le plan ministériel Maladies rares, alors même que la maladie peut manifestement être symptomatique tôt.

Discussion

Il est important de noter qu'à ce jour à notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologique française pédiatrique portant sur l'AEH, et les études épidémiologiques de l'enfant jusqu'ici rapportées portaient sur les types 1 et 2, excluant les formes avec mutation du facteur XII.

Nombre de patients

En comparaison à l'étude anglaise [24], notre travail retrouve un nombre similaire de patients, bien que l'étude anglaise n'inclue pas les enfants atteints d'AEH à C1 inhibiteur normal avec mutation facteur XII (13 dans notre étude soit 13%).

Malgré nos relances certains centres n'ont pas répondu pour des raisons inconnues ; l'un des centres ne présente pas de pédiatre référent identifié. Cependant le laboratoire de génétique ne signale pas de cas pédiatrique connu issu de ces centres (absence d'analyse génétique).

Par ailleurs il existe sur le territoire des cas très isolés hors centres de compétences ou de référence, identifiés dans l'expérience du CREAK et dans notre recrutement, plus récemment, parfois par le biais d'appel d'urgence sur le numéro téléphonique astreinte 24/24h ou de demandes d'avis pédiatrique de services d'urgences de centres hospitaliers généraux.

Ainsi depuis la clôture de l'étude épidémiologique 3 cas pédiatriques de novo ont été diagnostiqués et signalés par des centres hors circuit habituel CREAK ; ceci s'explique possiblement par la diffusion désormais plus large des informations via les réseaux pédiatriques. Ainsi d'autres cas similaires ont pu ne pas être identifiés.

D'autre part nous imaginons également qu'il existe une part des patients enfants cas index non encore diagnostiqués du fait d'une symptomatologie encore peu marquée ou atypique.

La participation volontaire des patients et leurs familles au questionnaire a représenté 36% des patients dont la participation à l'étude a été réalisée via le médecin référent.

Les réponses des enfants et de leur famille sur le fait que leur maladie, avec une prise en charge et un accompagnement par un centre de référence ou de compétence ne soit pas un frein dans le choix et la réalisation de leurs activités, sont quasi unanimes, sur tous les sites ayant renvoyé des questionnaires

Ces patients ne sont néanmoins pas le reflet de la cohorte globale du CREAK, où un déni de la pathologie, secondaire à une histoire familiale ancienne très douloureuse existe parfois ; Sur le forum de l'association des malades atteints d'angioedème héréditaire (www.amsao.fr) on dénombre plusieurs témoignages de parcours de soins chaotiques et d'organisation de vie difficile (« J'étais folle, comédienne, je faisais ça pour ne pas aller à l'école », « l'exacyl fatigue mon fils », « mes enfants ont raté le dernier trimestre d'école car les crises étaient trop fréquentes », « nous ne sommes pas partis en vacances car nous ne voulions pas trop nous éloigner de l'hôpital », « je compte désormais à mon actif plus de 60 hospitalisations »...)

Age de révélation clinique de la maladie

L'âge moyen d'apparition de symptômes cliniques dans notre étude est de 4.8 ans avec une médiane à 4 ans (6 mois-14 ans), ce qui semble être une présentation relativement précoce en comparaison à la littérature connue ; l'équipe américaine de MARTINEZ en 2009 [31] retrouve une médiane à 4.4 ans, la cohorte hongroise [10] à 6 ans (4-11 ans), l'équipe danoise [32] retrouve un âge médian à 9 ans, l'équipe américaine de BENNETT en 2015 [23] à 7.7 ans et l'équipe allemande en 2006 [33], un âge moyen à 11.2 ans

Cette variabilité dans la moyenne d'âge de révélation clinique de la maladie pourrait trouver une explication dans le circuit de soins d'une part, le fait que la littérature internationale a longtemps insisté sur l'absence de manifestations cliniques avant l'adolescence, et le fait que peu d'études prospectives issues du dépistage familial, à

l'instar de ce qui est fait au CREAK, permettent finalement de réellement définir la clinique de l'angioedème bradykinique à l'âge pédiatrique.

En effet la reconnaissance de manifestations abdominales précoces et l'expertise diagnostique avant 3 ans est peut-être plus difficile lorsque la consultation est exclusivement faite en milieu adulte, chez un médecin généraliste en ambulatoire, ou dans des services d'urgences pédiatriques ou très souvent d'autres hypothèses plus fréquentes sont évoquées, de surcroît dans les formes modérées spontanément résolutive en moins de 72 h.

Cela pourrait être un enjeu prospectif pédiatrique de distinguer dans les douleurs abdominales récurrentes de l'enfant et les troubles fonctionnels digestifs les critères clinico-biologiques permettant d'évoquer une crise d'AEH abdominale.

Dans notre cohorte 90 % des patients présentent des antécédents familiaux ce qui est légèrement supérieur aux données de la littérature déjà connue (84% dans les études américaines et hongroises). Concernant les âges de diagnostic en fonction des antécédents, nous obtenons de façon surprenante un âge moyen au diagnostic plus élevé s'il existe une symptomatologie clinique associée à des antécédents que s'il n'en existe pas.

Ce résultat est probablement à nuancer du fait de la présence dans cette cohorte de 12 cas diagnostiqués après 10 ans (10 à 17 ans) avec un délai diagnostique tardif pour certains (jusqu'à 14 ans); l'étude de la médiane est ici intéressante, ramenant la médiane de l'âge au diagnostic à 4.8 ans pour ce sous-groupe avec histoire familiale, avec un délai diagnostique d'en moyenne 21.7 mois (médiane à 12 mois) contre en moyenne 33 mois (médiane à 31 mois) en l'absence d'histoire familiale.

Dans la cohorte des 73 patients nous relevons 12 patients avec antécédent familial d'AEH ayant été diagnostiqué tardivement (>10 ans) ;

Pour le 1^{er}, il a été diagnostiqué à l'âge de 15 ans pour une AEH de type 2 dans un contexte de parent atteint et présentant déjà une symptomatologie clinique parlante (rash cutané, douleurs abdominales) ; son frère cadet est également porteur de l'anomalie mais est toujours asymptomatique et refuse tout suivi.

Trois autres patients ont été diagnostiqués à 14.5 ans pour deux d'entre eux et 17 ans mais les informations concernant la famille ne nous ont pas été transmises ; nous savons que pour l'un d'eux la symptomatologie évoluait depuis seulement 1 an et pour un autre depuis 9 ans (malgré une histoire familiale lourde avec décès par œdème laryngé chez une cousine du père).

Trois autres patients ont été diagnostiqués à l'âge de 10, 10 et 14 ans, juste après l'apparition d'un premier symptôme.

Pour un 9^{ème} patient, le père était déjà connu pour la maladie mais non suivi et la symptomatologie est apparue vers l'âge de un an, le diagnostic biologique a été posé à 15 ans ; cependant du fait de la pathologie paternelle connue, le médecin traitant a pu orienter la prise en charge et cet enfant a reçu de l'EXACYL pour les crises avant le diagnostic formel.

Le 10^{ème} patient a été symptomatique à l'âge de 13 ans et a reçu initialement pour des douleurs abdominales et une atteinte pharyngée avec dyspnée et dysphagie des corticoïdes et anti-histaminiques avant de recevoir de l'ICATIBANT en sous-cutané, qui s'est révélé efficace. Le diagnostic biologique a été posé à l'âge de 15 ans.

Deux derniers patients ont été dépistés à l'âge de 11 et 15 ans mais à ce jour ils restent asymptomatiques.

Ces variations d'âge de diagnostic peuvent s'expliquer par plusieurs raisons, la 1^{ère} est celle du déni de la maladie, par le patient lui-même ou par sa famille [34]. Ceci peut être favorisé lorsque les symptômes rencontrés sont faibles ou modérés et n'altèrent pas la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille ou lorsqu'au contraire l'histoire familiale est particulièrement lourde. On remarque que pour 4 des patients, donc un tiers, le diagnostic a été posé dans l'année suivant l'apparition de la symptomatologie.

Historiquement et avant la création du CREAK et la généralisation du dépistage familial le diagnostic biologique n'était proposé qu'en cas de signes cliniques avec critères diagnostiques classiquement utilisés chez l'adulte. Dans notre étude nous remarquons que les enfants présentant une histoire familiale et diagnostiqués avant 2006 l'ont été fait en moyenne à 7.3 ans (médiane à 7 ans), ce qui valide

qu'auparavant le dépistage pré-symptomatique était peu réalisé. Il semble alors important de souligner l'impact d'un réseau tel le CREAK dans le suivi de cette maladie, près de 80% des diagnostics pédiatriques ont été posés après 2006 dans cette cohorte (médiane en 2011) et on confirme que la maladie est symptomatique dès la petite enfance, même dans les 2 premières années de vie, et justifie pour le devenir de l'enfant d'être reconnu et suivi tôt. L'expérience grecque [35] rapporte un délai diagnostic de 16.5 ans avec 1 famille sur 2 ayant perdu un parent d'AEH, et souligne donc indirectement l'apport d'un réseau tel le CREAK dans ce type de maladie. La création d'une base de données et d'une structure et équipe formée à l'éducation thérapeutique sur tous les sites favorisent la prise en charge des patients depuis le diagnostic jusqu'à l'accueil du malade lors d'une crise, grave notamment, en passant par son suivi régulier et l'établissement de son traitement de fond. Comme souligné plus haut le vécu souvent difficile de la pathologie par l'enfant et sa famille, peut être amélioré par l'encadrement thérapeutique, autant psychologique que médicamenteux, facteur primordial dans l'acceptation de la maladie.

Intérêt du dépistage précoce

Nous ne reviendrons pas sur le dépistage génétique anténatal (trophocentèse, amniocentèse) qui en terme de balance bénéfiques/risques semble inutile : risque de fausse couche suite à l'examen (1 à 2 %), pénétrance incomplète de la maladie avec phénotype différent malgré un génotype similaire (expressivité variable) et surtout il s'agit du dépistage d'une maladie qui lorsqu'elle est prise en charge ne devrait pas être fatale et ne justifie donc pas une interruption médicale de grossesse. De plus le stress maternel engendré est pourvoyeur de crise si la maman est le parent atteint...

En revanche il est utile de se pencher sur la question du dépistage néonatal précoce au sang du cordon ; en effet notre cohorte recense 4 patients ayant bénéficié de ce dosage précoce du C1 inhibiteur, pour 3 d'entre eux le dépistage au sang du cordon s'est avéré positif avec un diagnostic posé dès la naissance, mais pour l'un d'entre eux le dépistage était négatif à la naissance alors que la symptomatologie clinique apparue dans le temps a fait réaliser un nouvel examen quelques mois plus

tard, positif cette fois ci. Ce dépistage ne nous paraît pas indiqué car la spécificité n'est pas de 100% et il risque de rassurer faussement les parents. D'autre part avant 1 an la probabilité de crise sévère apparaît faible au vue de la littérature (moins de facteurs déclenchants et la symptomatologie est très frustrée avec 1 seul enfant dans notre cohorte qui aurait peut être présenté des symptômes dans la 1^{ère} année de vie, l'enfant étant décrit uniquement comme inconfortable à cette période. Devant ces arguments, nous ne jugeons pas nécessaire le dépistage néonatal précoce. Les recommandations internationales à ce sujet abondent dans ce sens avec un dépistage préconisé après 6 mois et à renouveler au-delà de 1 an chez les enfants présentant une histoire familiale biologiquement prouvée [18]. Nous savons par ailleurs que le risque de décès par asphyxie suite à un œdème laryngé sera moins élevé chez le sujet dont le diagnostic aura été fait préalablement, et que cet épisode laryngé peut survenir à tout âge [12].

Les crises sévères :

Nous relevons 16 patients ayant présenté des crises sévères dans cette cohorte. L'un des patients ayant présenté une crise au visage a également présenté lors d'un épisode différent une crise digestive (invagination intestinale aiguë colo-colique). L'évaluation de la gravité de la crise est parfois complexe pour plusieurs raisons :

- déni de la douleur ou de l'œdème par les parents, notamment ceux porteurs de la maladie qui estiment que leur enfant présente le même type de crise qu'eux-mêmes,
- définition de la gravité peut varier selon si c'est le médecin ou le parent qui l'évalue (notamment la douleur abdominale)
- définition de la crise grave lorsqu'elle se situe au visage ; nous l'avons remarqué, bien que théoriquement une crise située au visage doit être considérée comme grave, 11 épisodes de ce type n'ont pas été traités ainsi ; ceci est explicable par le fait que probablement, si l'œdème n'entrave pas les fonctions vitales immédiates, l'entourage du patient ne considère pas sa potentielle évolution.

- difficulté d'évaluer l'intensité de la douleur chez l'enfant, notamment chez le petit enfant (une crise abdominale est jugée sévère lors d'une EVA >5), et utilisation insuffisante des échelles type EVENDOL (recommandée chez l'enfant de moins de 7 ans) aux urgences (annexe 8).

Il est à noter qu'un des patients a présenté à 2 reprises une crise avec œdème laryngé, ainsi qu'un épisode d'invagination intestinale aiguë.

Les travaux de Bork [33] retrouvent qu'une symptomatologie précoce, avant l'âge de 5 ans est un facteur prédictif de sévérité en terme de fréquence de crises par la suite comparé au sous-groupe dont la symptomatologie a commencé après 15 ans ($p < 0.001$). Nos résultats, bien que statistiquement non significatifs ($p = 0.35$) concordent avec 38.7% des patients symptomatiques avant 5 ans qui développeront au moins une crise grave au cours du suivi contre 25 % des patients symptomatiques au-delà de 6 ans. Nous avons également remarqué que cette précocité dans l'apparition du premier symptôme est en faveur d'une sévérité de la maladie plus importante par la suite (63.7% des patients symptomatiques à partir de 6 ans ne présentent pas plus d'1 à 2 crises annuelles, voire même un état asymptomatique après une crise inaugurale dans 27 % des cas, tandis que ces chiffres sont respectivement de 45.4% et 4.5% dans le groupe ayant présenté un premier symptôme avant 5 ans). Ces résultats restent cependant à modérer car la cohorte d'enfants symptomatiques dont la fréquence des crises est renseignée est faible.

Evolution de la symptomatologie au fil du suivi

On remarque que les œdèmes périphériques sont le symptôme prévalent dans la clinique initiale et le restent par la suite. Nous pouvons noter en revanche que les crises abdominales dans les types 2 augmentent au cours du suivi, peut-être sont-elles plus remarquées après le diagnostic, et que les douleurs abdominales peu intenses qui ne suscitaient pas d'attention jusque là sont enregistrées comme étant des crises d'AEH. Cependant, le faible taux de renseignement sur la clinique des crises au diagnostic puis dans le suivi ne permettent pas de l'établir de façon formelle.

Difficultés rencontrées

Nous avons sollicité les médecins travaillant avec le réseau CREAK, mais également les praticiens des différentes sociétés savantes potentiellement amenés à rencontrer ce type de pathologies dans leur pratique. Malheureusement, ces derniers n'ont pas participé au recrutement ; cependant au vu des spécialistes incriminés dans le diagnostic (urgentistes notamment) il semblerait que les patients pédiatriques ayant été suivis et/ou diagnostiqués par ces médecins ont été envoyés vers le centre de référence de leur région.

D'autre part, nos patients pédiatriques pour presque 90% d'entre eux présentent une histoire familiale et sont donc plus facilement suivis.

Nous avons également procédé avec des techniques de capture-recapture notamment avec l'équipe du Pr A Mahr travaillant sur l'épidémiologie chez l'adulte en région parisienne, ce qui a permis pour nos 2 équipes d'incrémenter nos cohortes (2 dossiers pédiatriques, mais étude toujours en cours dans la population adulte parisienne).

Notre étude a permis par nos sollicitations de sensibiliser les diverses sociétés savantes à la pathologie, et plusieurs cas ont été rapportés après la clôture de l'étude via des appels de la part de services d'urgences pédiatriques.

Conclusion

Cette étude est la 1^{ère} étude pédiatrique française portant sur l'AEH et notamment sur l'épidémiologie de la maladie, identifiant 72 patients de moins de 18 ans atteints d'AEH de type 1, 16 de type 2 et 13 à C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII de Hageman. La mobilisation des médecins amenés à suspecter cette pathologie doit être importante au vu du risque vital existant et doit aboutir devant un doute à demander une consultation en centre de compétence ou de référence du CREAK. La prise en charge thérapeutique doit être rapide et efficace dans les crises graves afin de limiter le risque vital et à domicile pour les crises modérées avec programme d'éducation thérapeutique associé.

Le diagnostic aux urgences est plus aisé chez les enfants déjà diagnostiqués et suivis ainsi que chez ceux pour qui l'histoire familiale d'AEH est connue. Cependant un enfant se présentant aux urgences avec un angioedème périphérique, laryngé ou une douleur abdominale intense doit pouvoir bénéficier d'un diagnostic fiable afin de bénéficier du traitement adéquat ; Cette étude met en exergue l'importance de la mise en place d'un centre de référence de maladies rares sur la performance diagnostique (73 patients diagnostiqués à partir de 2007, 19 avant).

Une étude prospective interventionnelle pédiatrique (BRADYKID) va débuter au CREAK en novembre 2015, pour une durée de 18 mois afin d'évaluer de possibles biomarqueurs notamment le dosage de VE-Cadhérine et du fragment clivé du kininogène de haut poids moléculaire dans la distinction entre angioedème bradykinique et mastocytaire.

(*) THESE SOUTENUE PAR : Angelina DERMESROPIAN

Epidémiologie descriptive de l'angioedème héréditaire à bradykinines chez l'enfant sur le territoire français

Introduction : L'angioedème est une pathologie fréquente dont l' étiologie est multiple, la plus connue est le relargage de l'histamine. L'angioedème héréditaire à bradykinines (AEH) est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1/10000 et 1/150000 habitants. Nous décrivons l'AEH en trois types : le type 1 avec un abaissement du C1 inhibiteur, le type 2 avec une activité faible du C1 inhibiteur et une forme à C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII de Hageman. L'accumulation de bradykinine dans les tissus, à l'origine du phénomène d'angioedème peut, entre autres, être en relation avec une anomalie qualitative ou quantitative du C1 inhibiteur, ou avec une mutation du facteur XII et donc modification de la voie des kininogénases. La variabilité des symptômes d'un individu à l'autre, notamment chez l'enfant, rend difficile la schématisation clinique avec triade classique oedèmes périphériques, douleurs abdominales et œdème laryngé. Les crises graves, abdominales ou ORL, mettent en jeu le pronostic vital du patient et nécessitent un traitement spécifique. Le centre national de référence des angioedèmes (CREAK) s'organise en réseau multisites, Grenoble étant le centre promoteur. En plus de son rôle d'expertise et de continuité des soins, le CREAK a une mission épidémiologique et de recherche. Les études épidémiologiques pédiatriques étant absentes en France et rares dans le monde, nous avons décidé de réaliser une étude épidémiologique de la maladie d'AEH sur le territoire français chez le moins de 18 ans.

Matériel et Méthodes : Les critères d'inclusion étaient :

- Présenter un AEH de type 1, 2 ou à C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII identifiée,
- diagnostiqué avant le 31 août 2014,
- être âgé de moins de 17 ans et 11 mois au 1er mars 2013,
- résider sur le territoire français.

Les dossiers ont, dans un premier temps, été analysés grâce aux bases de données existantes dans le réseau CREAK, dont les missions comportent un registre patient. Afin d'améliorer l'exhaustivité des données, la méthodologie a comporté également un appel aux sociétés savantes pédiatriques possiblement impliquées dans le suivi

d'enfants, et une technique de capture-recapture de différentes files actives (laboratoires, autres études). Cette étude non interventionnelle a comporté un questionnaire médecin-famille diffusé via ces différents canaux afin d'évaluer en objectif secondaire le réseau de soins, et d'obtenir pour les enfants des premières données de qualité de vie. Le CREAK comporte une antenne pédiatrique depuis 2011, jusqu'à cette date les jeunes patients étaient pris en charge en médecine adulte (services de médecine interne, services du CREAK, différents sur-spécialistes).

Résultats : Nous avons identifié 101 patients, répartis en 71% de type 1, 16% de type 2 et 13 % de type 3 (C1 inhibiteur normal avec mutation du facteur XII). L'âge au diagnostic est de 5.5 ans en moyenne alors que l'âge du 1er symptôme est de 4.9 ans. 90.4% des enfants présentent des antécédents familiaux avec un dépistage, dans ce cas à un âge de 3.7 ans en moyenne, contre 6.5 ans en moyenne en l'absence d'antécédent familial. Une crise dure en moyenne 40 heures et cause préférentiellement des oedèmes périphériques, ou des crises abdominales, quel que soit le type d'AEH. Environ 22% des patients constituant la cohorte ont présenté une crise grave, qu'elle soit d'origine abdominale, ORL ou située au visage. Notre étude a souligné l'impact de la création du centre maladie rare de cette pathologie, avec une médiane d'année de diagnostic en 2011 ; le dépistage familial systématique avant survenue d'élément clinique a eu lieu à un âge médian de 2 ans. **Conclusion :** L'AEH est une pathologie rare qui peut mettre en jeu le pronostic vital dès l'âge pédiatrique et qui nécessite un dépistage précoce et une meilleure formation des pédiatres à la prise en charge et l'éducation thérapeutique de ces jeunes patients.

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(*) Grenoble, le 21/10/2015

(*) LE DOYEN



(*) J.P. ROMANET
PROFESSEUR

(*) LE PRESIDENT DE LA THESE



(*)

Bibliographie

- [1] Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: diagnostic and treatment considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10(4):239-50
- [2] Nzeako U.C; Frigas E.; Tremaine W.J.: Hereditary Angioedema A Broad Review for Clinicians. *Arch Intern Med*. 2001 ; 161(20):2417-2429. doi:10.1001/archinte.161.20.2417.
- [3] A. El Koraichi, J. Tadili, M. Y. Benjelloun, R. Benafitou, H. El Kharraz, J. Lahlou, M. Chkoura, M. El Haddoury, S Ech-Che´rif El Kettani. Enapranil-Induced Angioedema in a 2-Year-Old Infant: Case Report. Published online: 22 July 2011, *Cardiovasc Toxicol* (2011) 11:382-384
- [4] Beltrami L, Zingale LC, Carugo S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: how to deal with it. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 ;5:643-9.
- [5] Defendi F., Charignon D., Csopaki F., Ponard D., Drouet C., Actualités biologiques sur les angioedèmes à kinines, *Revue francophone des laboratoires*, Vol 42, N° 444 - juillet-août 2012, pp. 39-52.
- [6] Bergamaschini L., Zingale L.C, Gioffré D., Agostoni A., Idiopathic non histaminergic angioedema Marco Cicardi. Published Online:16 august 2004
- [7] Binkley KE, Davis 3rd A. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003 ;29:215-9.
- [8] Land et al, International consensus on hereditary and acquired angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol* 109 (2012) 395e402
- [9] M. Cicardi et al on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group, *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014

[10] Bruce L Zuraw, The pathophysiology of hereditary angioedema, WAO Journal 2010; 3:S25-S28

[11] Björkqvist J.; Sala-Cunill A.; Renné T., Hereditary angioedema: a bradykinin-mediated swelling disorder, Thrombosis and Haemostasis 109.3/2013

[12] Bork K., Hardt J., Witzke G.; Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency, Published Online: July 30, 2012

[13] Farkas, H. Pediatric hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6(1): 18. Published online: 30 July 2010

[14] Janardhanan D, Nair S, Subramanian TS. Recurrent abdominal pain due to hereditary angioedema. Indian J Pediatr. 2007;74(1):83-4. Epub 2007/02/01.

[15] Bork K., Kleista R., Hardtb J. and Witzkea G.: Kallikrein-kinin system and fibrinolysis in hereditary angioedema due to factor XII gene mutation Thr309Lys. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2009, 20:325-332

[16] Bork K., Wulff K., Meinke P., Wagner N., Hardt J., Witzke G.. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. Clin Immunol. 2011 Oct;141(1):31-5

[17] Kusuman Joseph et al, Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels, Journal allergy and Clinical Immunology, 2015

[18] Tom Bowen and al, 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema, Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6(1): 24. Published online 2010 Jul 28. doi: 10.1186/1710-1492-6-24 PMID: PMC2921362

[19] Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency : patient registry and approach to the prevalence in Spain. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 ; 94 (4) : 498-503. Published on line 07 May 2005

[20] Andrea Zanichelli and al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. Published online 02 June 2015.

[21] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark - a nationwide study. *Br J Dermatol* 2009;161:1153-1158.

[22] Pagnier A, L'angioedème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique, *Presse Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.07.018>

[23] Bennett G, Craig T, Hereditary angioedema with a focus on a child, *Allergy and Asthma Proc* 36 :70-73, 2015

[24] Read N, Lim E, Tarzi. MD, Hildick-Smith, Burns, Fidler K. A survey of UK service provision and patient experience. *Paediatric Hereditary Angioedema. Clin Exp Immunol.* (2014)

[25] Sanchez A, Ecochard A, Maestracci M, Rodiere M: Hereditary angioedema causing colocolic intussusception. *Arch Pediatr* 2008, 15:271-274.

[26] Pritzker HA, Levin TL, Weinberg G: Recurrent colocolic intussusception in a child with hereditary angioneurotic edema: reduction by air enema. *Pediatr Surg* 2004, 39:1144-1146.

[27] Foix-L'Helias L, Weiss L, Mollet-Boudjemline A, Fallik D, Trioche- Eberschweiler P, Labrune P: Recurring acute abdominal pains in an adolescent as the presenting manifestations of hereditary angioneurotic oedema. *Acta Paediatr* 2005, 94:1158-1161

[28] Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karadi I, Visy B, Varga L: Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. *Acta Paediatr* 2002,91:971-974

[29] El-Hachem C, Amiour M, Guillot M, Laurent J: Hereditary angioneurotic edema: a case report in a 3-year-old child. *Arch Pediatr* 2005,12:1232-1236

[30] Bouillet L, Orphanet, Angioedème héréditaire, août 2011

[31] Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Kreuz W: Clinical surveillance program of pediatric hereditary angioedema (HAE) patients undergoing home treatment. AAAAI 2009. Washington, DC, United States 2009.

[32] Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):76-84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x

[33] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):267-74.

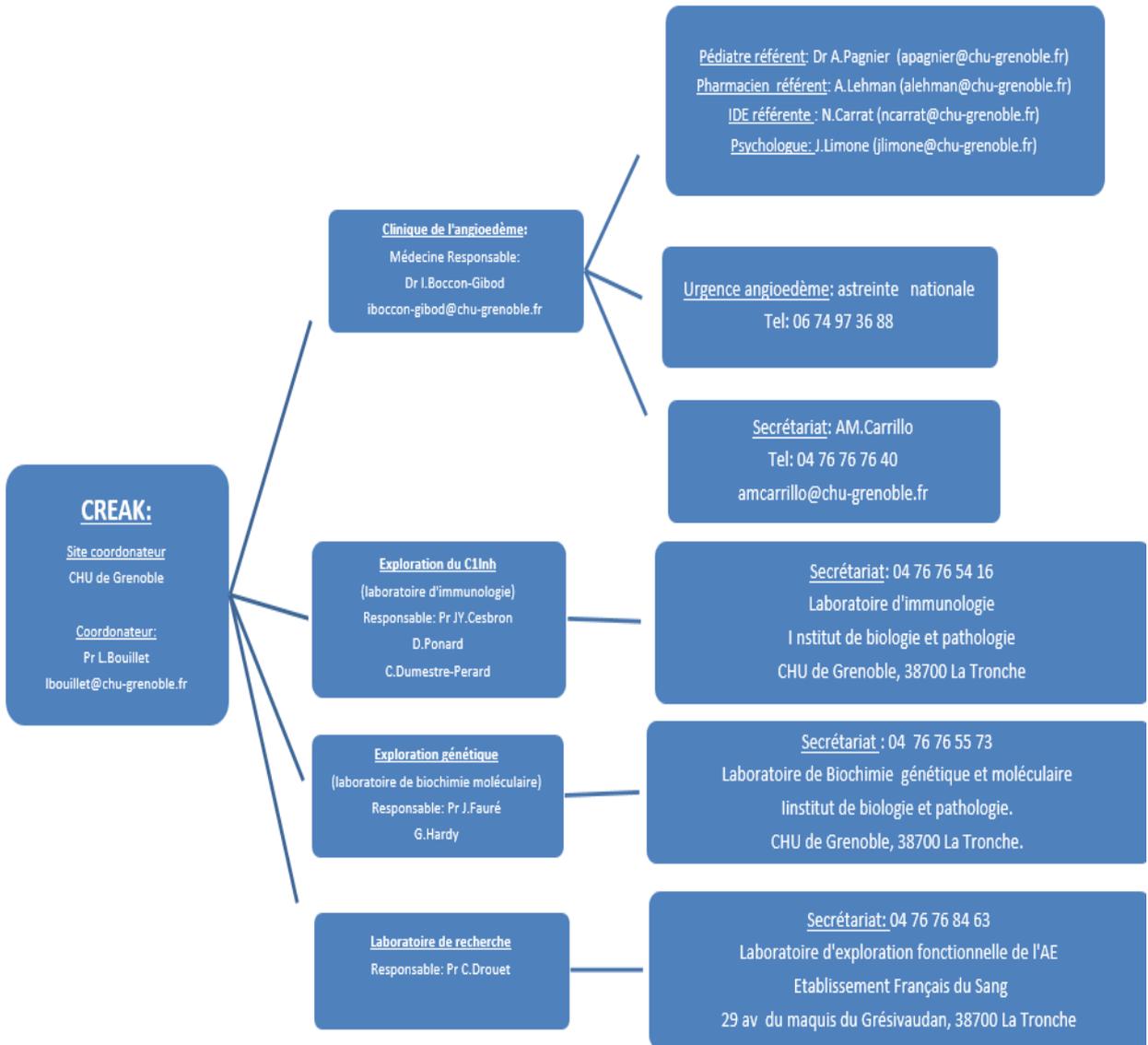
[34] Coopman AL, Janssen C, La maladie génétique au cœur de la fratrie, « tabou » « secret », *Cahiers de psychologie clinique*, 2006/2 n° 27

[35] Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE, Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry, *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(4):326-32. doi: 10.1159/000366276. Epub 2014 Sep 23.

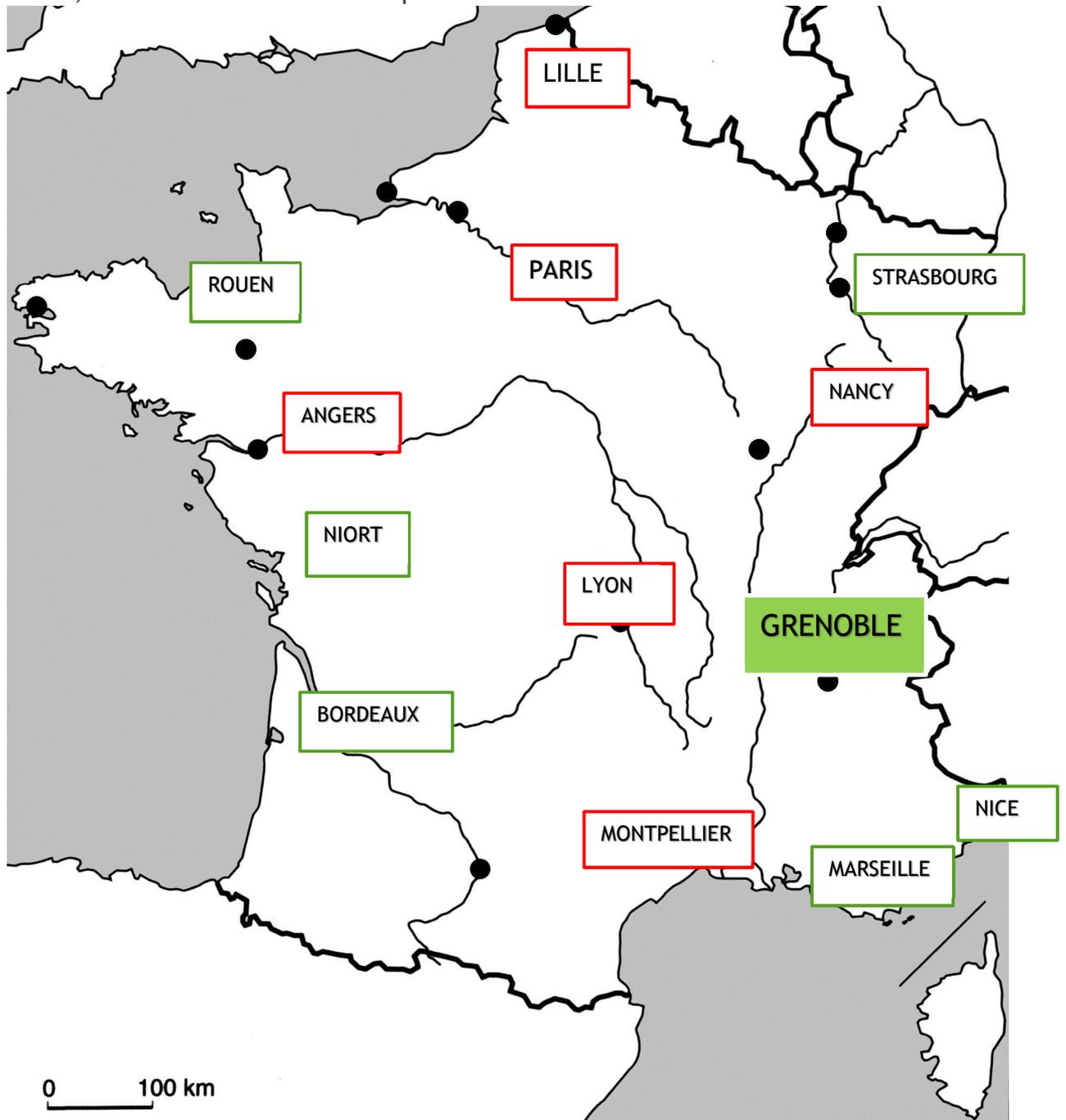
[36] MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 420-427

Annexes

Annexe 1, Organigramme du CREAK (site de Grenoble):



Annexe 2, Sites des centres de compétences et de références du CREAK:



Annexe 3, Questionnaire distribué aux médecins et familles:

Questionnaire Médecin référent

Au sujet du patient :

Nom

Prénom

Sexe

Date de Naissance

Ville de suivi

Dossier biologique ou clinique au CREAK à Grenoble ?

Nom du médecin référent

.....
.....

Antécédents familiaux d'angio-oedème héréditaire (AOH):

	AOH	Type de crise (ORL, abdo, face, respi)	Décès par AOH	
<u>Parents :</u>				
Père	Oui Non		Oui	Non
Mère	Oui Non		Oui	Non
<u>Grands-parents :</u>				
Maternels Mme	Oui Non		Oui	Non
Mr	Oui Non		Oui	Non
Paternels Mme	Oui Non		Oui	Non
Mr	Oui Non		Oui	Non
<u>Fratric</u>				

Frère 1	Oui Non		Oui Non
Frère 2	Oui Non		Oui Non
Sœur 1	Oui Non		Oui Non
Sœur 2	Oui Non		Oui Non

Le patient présente-t-il des antécédents médicaux personnels notables ? Si oui lesquels ?

Le patient suivait-il un traitement médical (en dehors de tout traitement pour la maladie d'AOH) lors du diagnostic ? Si oui, lequel.

Quels ont été les traitements reçus pour les épisodes critiques avant le diagnostic ?

Le patient a-t-il subi une intervention chirurgicale en conséquence de ses crises ?

Circuit thérapeutique préalable :

	ORL	Gastro-entérologie	Dermatologue	Allergologue	Psychiatre	Urgentiste	Autres ? Précisez
Spécialistes rencontrés							

Y a-t-il eu des hospitalisations avant le diagnostic ? Oui Non En pédiatrie ? Oui Non En réanimation ? Oui Non

Clinique de l'AOH :

- Age lors du 1^{er} symptôme
- Age lors du diagnostic
- Le diagnostic a-t-il été fait sur des symptômes ou lors d'un dépistage systématique devant des antécédents familiaux ?
- Symptomatologie principale lors du diagnostic ?
- Organe(s) touché(s) lors du diagnostic :

Type de manifestation (œdème,

	douleur, prurit...)
Langue	
Larynx	
Articulations	
Mains	
Pieds	
Vessie	
Appareil Génital	
Abdomen	
Œsophage	
Visage	
Symptômes neurologiques	
Autres	

- Symptômes associés à la crise :
Diarrhées / Vomissements / Asphyxie / Hypovolémie, choc hypovolémique / Autres
- Le patient a-t-il un antécédent de crise grave (ORL, digestive)
- Durée des crises ?
- Fréquence des crises ?
 - Par mois ?
 - Par an ?
- Si le patient est une fille ayant franchi la puberté, cet évènement a-t-il modifié les crises ?

	Fréquence (cocher)	Sévérité (cocher)	Nouveaux symptômes (compléter)
Aggravation			
Stable			
Amélioration			

Si prise d'un traitement par oestrogènes : - Aggravant - Améliorant - Aucune modif			
---	--	--	--

- Facteur(s) déclenchant :

	OUI	NON
Facteurs météorologiques : Froid Chaleur		
Alimentation		
Sport/Activité Physique		
Traumatisme physique		
Stress émotionnel		
Intervention chirurgicale		
Puberté		
Traitement par œstrogène		
Traitement autre (Merci de préciser lequel)		
Infection virale		
Autres, précisez		

- Prodrômes

OUI	NON
-----	-----

Rash serpiginieux (si vous possédez une photo merci de la joindre)		
Douleurs		
Céphalées		
Fièvre		
Autre, précisez		

- Nombre d'hospitalisations en pédiatrie ou service de réanimation pour les crises
 - Pas d'hospitalisation
 - 1 à 2 :
 - De 3 à 5
 - + de 5

Paraclinique de l'AOH :

- Exploration de C1 inhibiteur (la dernière) :
- Antigénémie : (valeurs de référence)
- Activité : (valeurs de référence)
- Mutation du gène *SERPING1* : identifiée Oui ? Non ?
- Concentration de C4 (la dernière) :
(valeurs de référence.....)
- Mutation du gène F12 : identifiée Oui ? Non ?

Aspect pratique du traitement de l'AOH :

- Traitement prophylactique en place :

	Nom du traitement	Efficacité

		OUI	NON
Permanent			
Lors d'intervention chirurgicale			
Lors d'intervention dentaire			

- Quel traitement reçoit le patient lors d'une crise ?
Ce traitement est-il efficace ?
 - En milieu hospitalier, quel circuit doit être réalisé pour se procurer le traitement de la crise ?
 - La pharmacie possède-t-elle des stocks de BERINERT ?
 - Qui gère/prescrit le traitement lors de la crise (médecin référent, médecin urgentiste, médecin réanimateur, anesthésiste) ?
 - Dans quelle unité est administré le traitement ?

Service d'urgence
Service de pédiatrie
Service de réanimation
Autres ?

- Lors de la dernière crise, quel a été le traitement reçu ? Type de crise ?
- Avez-vous déjà utilisé du FYRAZIR pour ce patient ?

Sur le plan scolaire, avez-vous participé à l'établissement d'un PAI (PPS) ? Si oui, il y a combien de temps ?

Questionnaire Parents/Patients

A remplir par les parents et/ou les patients

Nom ___ (3 premières lettres uniquement)

Prénom ___ (3 premières lettres uniquement)

Sexe

Date de Naissance

Ville de suivi

Nom du médecin référent

.....

Antécédents familiaux d'angio-oedème héréditaire (AOH):

	AOH	Type de crise (face, ORL, abdo, respi)	Décès par AOH
<u>Parents :</u>			
Père	Oui Non		Oui Non
Mère	Oui Non		Oui Non
<u>Grands-parents :</u>			
Maternels Mme	Oui Non		Oui Non
Mr	Oui Non		Oui Non
Paternels Mme	Oui Non		Oui Non
Mr	Oui Non		Oui Non
<u>Fratrie</u>			
Frère 1	Oui Non		Oui Non
Frère 2	Oui Non		Oui Non
Sœur 1	Oui Non		Oui Non
Sœur 2	Oui Non		Oui Non

Circuit thérapeutique préalable :

	ORL	Gastro-entérologie	Dermatologie	Allergologie	Psychiatrie	Urgentiste	Autres ? Précisez
Spécialistes rencontrés							

- Quel est le médecin qui a posé le diagnostic d'AOH ?
- Y a-t-il eu des hospitalisations avant le diagnostic ? Oui Non
En pédiatrie ? Oui Non
réanimation ? Oui Non
- Traitement reçu avant le diagnostic pour la maladie ?

De quel type d'angio-oedème souffre votre enfant ?

- Type I
- Type II
- Type III
- Non qualifié

Existe-t-il des événements déclencheurs ? si oui, lesquels.

	OUI	NON
Facteurs météorologiques : Froid Chaleur		
Alimentation		
Sport/Activité Physique Si oui, précisez si c'est tous les sports ou non		
Traumatisme physique		
Stress émotionnel		
Intervention chirurgicale		
Puberté Traitement contraceptif (lequel ?)		
Traitement autre (Merci de précisez lequel)		
Infection virale		
Autres, précisez		

Avant une crise, existe-t-il des signes ? Si oui, lesquels ?

	OUI	NON
Eruption cutanée, marbrures (si vous possédez une photo merci de la joindre)		
Douleurs		
Maux de tête		
Fièvre		
Autre, précisez		

Quel(s) organe(s) est (sont) touché(s) lors d'une crise ?

Type de manifestation (gonflement,

	douleur ...)
Langue	
Larynx (voies respiratoires)	
Articulations	
Mains	
Pieds	
Vessie	
Appareil Génital	
Abdomen	
Œsophage	
Visage	
Symptômes neurologiques	
Autres	

Gestion du traitement :

Avez-vous des stocks de BERINERT à domicile ? Si oui, combien ?

Comment faites-vous pour vous approvisionner ? Avez-vous des difficultés à vous en procurer ?

Quelle est votre attitude lors d'une crise ? Avez-vous déjà fait réaliser une injection à votre domicile ? Si oui, qui a réalisé cette injection ? En tant que parents, avez-vous déjà administré du BERINERT à votre enfant ?

Sa maladie à l'école :

Votre enfant bénéficie-t-il d'un Plan d'Accueil Personnalisé à l'école ? Si oui, depuis combien de temps ?

Les enseignants ont-ils été formés à l'angio-œdème bradykinique héréditaire ? Savent-ils prendre en charge votre enfant en cas de crise ?

Même question pour les enseignants d'activités extra-scolaires ?

Votre enfant, du fait de sa maladie, a-t-il souvent manqué l'école ? Si oui, combien de jours sur l'année scolaire 2010-2011 ?

Comment gérez-vous les voyages à l'étranger ? La maladie constitue-t-elle une barrière à ces séjours ?

Globalement, êtes-vous satisfait du centre référent dans lequel votre enfant est suivi pour sa maladie ?

Le personnel médical et paramédical répond-il à vos questions ? Y a-t-il des interrogations pour lesquelles vous n'avez pas reçu de réponses satisfaisantes ? Vous estimez-vous bien renseignés sur cette maladie ?

Si vous souhaitez compléter ce questionnaire par des données (parcours thérapeutique, traitement, suivi, vécu psychologique ...), n'hésitez pas à le faire ci-dessous :

Questionnaire adressé aux enfants de + de 8 ans

As-tu des signes qui te font dire que tu vas bientôt faire une crise ?

Participes-tu aux activités scolaires de ton école ? (sortie scolaire, classe verte, classe de neige...)

Y a-t-il des activités que tu ne fais pas avec tes camarades de classe à cause de ta maladie ?

As-tu l'impression de souvent manquer l'école ? Cela rend-il plus difficile ta scolarité ?

Pratiques-tu des activités en dehors de l'école ? Sport, musique, théâtre ?

Annexe 4, Courrier explicatif envoyé aux familles

Madame, Monsieur,

Votre enfant est suivi pour une maladie rare : **l'angio-oedème héréditaire à bradykinines.**

Comme vous le savez sûrement, cette pathologie est encore trop souvent méconnue dans la population pédiatrique, ceci probablement dû à sa rareté et à sa diversité clinique chez l'enfant.

Dans le cadre de ma thèse de pédiatrie, nous montons une étude au cours de laquelle nous souhaitons évaluer l'incidence de la maladie, ainsi que les éléments cliniques prédominants chez l'enfant pouvant aboutir à la recherche et au diagnostic d'angiooedème héréditaire à bradykinines.

Pour cela, votre médecin référent a dû vous remettre un questionnaire que vous, et votre enfant s'il en est capable, pourrez remplir (pages 8 à 15). Pour nous le faire parvenir vous pourrez le transmettre à votre médecin référent de la maladie ou bien nous le renvoyer à l'adresse postale suivante :

Hôpital de la Tronche
A l'attention du Dr PAGNIER / Angelina DERMESROPIAN
BP 217 - 38043 Grenoble cedex 09

Si nécessaire vous pouvez demander de plus amples renseignements à votre médecin investigateur ou bien nous contacter via le secrétariat du CREAK (Mme Carrillo) au 04.76.76.76.40..

Les données seront anonymisées et ne seront utilisées qu'à des fins médicales en vue de cette étude ou d'études complémentaires.

Je joins à ce document un consentement à l'informatisation de ces données anonymisées qu'il faudra nous retourner également par la même voie.

Nous comptons sur vous et sur votre implication pour que cette étude avance au mieux et permette aux enfants d'être mieux dépistés à l'avenir.

En vous remerciant par avance de votre collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, mes meilleurs sentiments.

Angelina DERMESROPIAN
Interne de Pédiatrie

Annexe 5, Courrier explicatif envoyé aux médecins référents

Chère Consoeur, cher Confrère,

Vous avez parmi vos jeunes patients des enfants suivis pour Angio-oedème héréditaire à Bradykinines.

Comme vous le savez, l'incidence et la prévalence en pédiatrie de cette affection est encore mal connue en France.

Dans le cadre de ma thèse de pédiatrie, et conjointement avec le CREAK, nous menons une étude dont l'objectif principal est une étude descriptive épidémiologique de l'angiooedème à Bradykinines de type 1 et 2 chez l'enfant et l'adolescent.

Nous souhaitons secondairement évaluer les différents parcours de soins qui ont abouti au diagnostic d'angio-oedème héréditaire à bradykinines ainsi que la clinique prédominante ayant poussé l'enfant et ses parents à consulter, tout cela dans le but d'établir des critères devant permettre aux praticiens d'évoquer cette maladie.

Cette étude est dirigée par le Dr Anne PAGNIER, référente pédiatrique de la maladie au CREAK (Centre de référence des Angio-oedèmes à Kinines).

Les critères d'inclusion sont :

- Patient résidant en France métropole et DOM TOM
- Maladie de Type 1 ou type 2 ou à C1 inhibiteur normal avec mutation facteur XII
- Présenter une clinique en rapport avec l'anomalie biologique
- Etre âgé de 0 à 17 ans et 11 mois au moment du recrutement

Les critères d'exclusion :

- Angio Œdème à C1 inhibiteur normal dans la mesure où les critères diagnostiques biologiques formels, en dehors de la mutation de la mutation facteur XII Hageman, ne sont pas établis.

Afin de colliger un maximum de dossiers, nous souhaiterions inclure de façon rétrospective tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivis entre le 1^{er} mars 2013 et le 31 août 2013 ainsi que les nouveaux cas diagnostiqués entre le 1^{er} septembre 2013 et le 31 août 2014.

Je joins à ce document un double questionnaire dont une partie est à remplir par vous-même (pages 1 à 7) et une partie à transmettre à l'enfant et ses parents (pages 8 à 15). Je joins également un formulaire de consentement à l'informatisation des données que les parents devront nous transmettre.

Pour le retour du questionnaire, vous pouvez me le faire parvenir à l'adresse postale :

Hôpital de la Tronche
A l'attention du Dr PAGNIER / Angelina DERMESROPIAN
BP 217 - 38043 Grenoble cedex 09

Les données seront anonymisées et gardées afin de pouvoir secondairement compléter l'étude.

Pour de plus amples informations vous pouvez également nous joindre via le secrétariat du CREAK (Mme Carrillo) au 04.76.76.76.40..

En vous remerciant par avance de votre collaboration, je vous prie d'agréer, Chère consoeur, cher confrère, mes meilleurs sentiments.

Angelina DERMESROPIAN

Interne de Pédiatrie



Réseau des **C**ENTres des **M**ALADIES **R**ARES

Je soussigné(e), Mme/Mlle/Mr....., occupant la fonction de/d'....., au sein du centre de référence....., sur le site de dans le service de m'engage à respecter la charte du réseau CEMARA ci-joint.

Voici mes coordonnées :

Email :

Adresse :

Téléphone :

Fax :

Si vous faites partie d'un autre centre, veuillez également en préciser le nom, de même que le site dont vous dépendez

Centre

Site.....

Fait à le

Signature du demandeur
"Lu et Approuvé"

Signature du Coordonnateur précédée de la mention

Annexe 7, Accords CNIL et CCTIRS du registre COBRA:


 Liberté • Égalité • Fraternité
 REPUBLIQUE FRANÇAISE

ministère
 enseignement
 supérieur
 recherche
 DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE
 ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
 en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 10 428bis	
Intitulé de la demande :	Etude observationnelle pharmacoépidémiologique des patients présentant des crises d'angio-œdème bradykinique traitées par concentré plasmatique en C1 inhibiteur (Bérinert®)
Demandeur :	Centre de référence National de l'Angio-Œdème à Kinine CREAK Madame Isabelle BOCCON Gibod CHU de Grenoble Hôpital Albert Michalon - Service de Médecine Interne BP 217 - 38043 GRENOBLE Cedex 09
Responsable :	Laurence BOUILLET
Dossier reçu le :	18 octobre 2010
Dossier examiné le :	18 novembre 2010

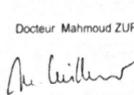
Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Fait à Paris, le 25 novembre 2010

Le Président du Comité consultatif

6/ Docteur Mahmoud ZUREIK


 Docteur Mahmoud ZUREIK

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05
<http://www.cnil.fr>


 Le Vice-Président délégué

Madame Isabelle BOCCON GIBOD
 CHEF DE DEPARTEMENT
 CENTRE DE RÉFÉRENCE NATIONAL DE L'ANGIO-
 OÈDEME À KININE CREAK
 CHU GRENOBLE 3093 GRENOBLE CEDEX 09
 38000 - GRENOBLE

Paris, le 14 MAI 2012

N°REF : EGYCPT/ARI21722

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DB-2012-213 autorisant le CENTRE DE RÉFÉRENCE NATIONAL DE L'ANGIO-OÈDEME À KININE CREAK à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude observationnelle pharmacoépidémiologique des patients présentant des crises d'angio-œdème bradykinique traitées par Bérinert®. Demande d'autorisation n° 912006)

Madame,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

UNE ÉTUDE OBSERVATIONNELLE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT DES CRISES D'ANGIO-OÈDEME BRADYKINIQUE TRAITÉES PAR BÉRINERT®

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie, Madame, d'agréer l'expression de mes salutations distinguées.

Emmanuel de GIVRY
 Vice-président Délégué


 Emmanuel de GIVRY

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
 8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 12 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr
 REPUBLIQUE FRANÇAISE

Annexe 8, échelle d'évaluation de la douleur EVENDOL:

Nom		Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes							
						au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	Antalgique		Evaluations après antalgique ³		Evaluations après antalgique ³			
								R	M	R	M	R	M	R	M
Expression vocale ou verbale															
pleure <i>et/ou</i> crie <i>et/ou</i> gémit <i>et/ou</i> dit qu'il a mal		0	1	2	3										
Mimique															
à le front plissé <i>et/ou</i> les sourcils froncés <i>et/ou</i> la bouche crispée		0	1	2	3										
Mouvements															
s'agite <i>et/ou</i> se raidit <i>et/ou</i> se crispe		0	1	2	3										
Positions															
à une attitude inhabituelle <i>et/ou</i> antalgique <i>et/ou</i> se protège <i>et/ou</i> reste immobile		0	1	2	3										
Relation avec l'environnement															
peut être consolé <i>et/ou</i> s'intéresse aux jeux <i>et/ou</i> communique avec l'entourage		normale	diminuée	très diminuée	absente										
Remarques															
		Score total /15													
		Date et heure													
		Initiales évaluateur													

¹ Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...
² A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.
³ Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).
 Echelle validée pour mesurer la douleur (ajus ou prolongée avec ataxol), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en post-opératoire - Références bibliographiques : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P4-244. Journées Frans Pédiatrie 2009 : 265-276. Juin 2012, 153 : 1573-1582. Contact : elisabeth.loumiercharrier@bct.raph.fr - @ 2011 - Groupe EVENDOL

Zid et Zen communication - 01 46 49 96 79 - 08/12

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe

sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

