

# Pharmacologie cardiovasculaire en pédiatrie

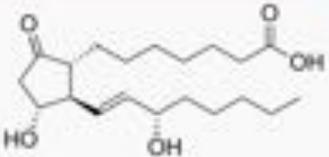


[www.carpedemm3c.com](http://www.carpedemm3c.com)

Adeline BASQUIN, CHU Rennes  
DIU de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale 2019  
M3C Malformations Cardiaques Congénitales Complexes

# PGE1: vasodilatateur

**Prostaglandine E<sub>1</sub>**



Structure de la prostaglandine E<sub>1</sub>

**Identification**

Nom UICPA acide 7-((1R,3R)-3-hydroxy-2-((1E,3E)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl)-5-oxocyclopentyl)heptanoïque

Synonymes Alprostadil

N° CAS 745-85-1

N° EMA 100.910.925

N° CE 212-017-2

Code ATC C01EA01, G04BE11

DrugBank DB00770

PubChem 6280723

CHEBI 15544

SMILES [\[Afficher\]](#)

InChI [\[Afficher\]](#)

**Propriétés chimiques**

Formule brute C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (non-ionisé)

Masse 354,481 ± 0,0199 g/mol  
 molaire<sup>+</sup> C 67,77 %, H 9,67 %, O 22,57 %

Unités du SI et CITE, sauf indication contraire.

modifier 

PROSTAGLANDINE	ACTIONS
PGE1, PGE2	Vasodilatation, inhibition des polymucléaires neutrophiles Inhibition de l'activation cellulaire T Cytoprotection gastrique Inhibition de l'agrégation plaquettaire
PGI2	Vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire Hypotension artérielle
TXA2	Vasoconstriction, agrégation plaquettaire
PGA1, PGA2	Hypotension artérielle Augmentation de l'excrétion de l'eau et du sodium
PGD2	Vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire Bronchoconstriction
PGG2, PGG2H2	Vasoconstriction, agrégation plaquettaire Bronchoconstriction

# Papiers princeps: 1979 et 1980

Am J Cardiol 1979;44(1):76-81.

## Use of prostaglandin E1 in infants with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum.

Lana P, Freed MD, Sherman FZ, Norwood WJ, Dastis AS

### Abstract

Prostaglandin E1 was used to treat five infants with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum who had persistent severe hypoxemia after the creation of an interatrial communication. Three infants had a dramatic improvement in systemic arterial oxygen saturation associated with dilation of the ductus arteriosus; in two of the three cases urgent surgery was avoided. Two infants had no clinical evidence of increased ductal shunting and no improvement in oxygen saturation. A trial of prostaglandin E1 is recommended for treatment of severe hypoxemia in infants with d-transposition of the great arteries with intact ventricular septum if the presence of a large atrial septal defect is established.



- We studied the effects of prostaglandins and their precursors in animal models. Rabbit ductus arteriosus constricted rapidly after delivery. PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, and arachidonic acid injected SC dilated the ductus over 60 min. Orogastrically administered PGE<sub>2</sub> dilated the ductus for 3 hr. PGF<sub>2</sub> and arachidonic acid showed weak ductus-dilating effects. Response of the ductus to PGE<sub>1</sub> was most prominent in the first hr after birth. Pretreatment with indomethacin blocked the ductus-dilating effect of arachidonic acid.
- Speculation: Ductus-dilating effect of SC injected arachidonic acid present further support for the presumed role of the prostaglandins in maintenance of patency of the ductus arteriosus in infants with prematurity or severe congenital heart disease.
- The mechanism of age-related responsiveness of the ductus arteriosus to PGE<sub>1</sub> and can be studied in animal model, and this approach may provide additional understanding and suggest new methods of management of the ductus arteriosus which is unresponsive to current medical manipulation.

# PGE1 en 2016: always imperative...

J Child Care Med (Taipei, Taiwan). 2016 Nov;3:230-191. doi: 10.1515/jccm-2016-0031. eCollection 2016 Oct.

## Congenital Heart Disease Requiring Maintenance of Ductus Arteriosus in Critically Ill Newborns Admitted at a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit.

Quercia M<sup>1</sup>, Simon M<sup>1</sup>, Moldovan E<sup>2</sup>, Udorasaru M<sup>3</sup>, Marian R<sup>4</sup>, Sica L<sup>4</sup>.

Author information

### Abstract

**INTRODUCTION:** Congenital heart diseases (CHD) have been reported to be responsible for 30 to 50% of infant mortality caused by congenital disabilities. In critical cases, survival of newborns with CHD depends on the patency of the ductus arteriosus (PDA), for maintaining the systemic or pulmonary circulation. The aim of the study was to assess the efficacy and side effects of PGE (prostaglandin E) administration in newborns with critical congenital heart disease requiring maintenance of the ductus arteriosus.

**MATERIAL AND METHOD:** All clinical and paraclinical data of 66 infants admitted to one referral tertiary level academic center and treated with Alprostadil were analyzed. Patients were divided into three groups: Group 1: PDA dependent pulmonary circulation (n=11) Group 2: PDA dependent systemic circulation (n=31) Group 3: PDA depending mixed circulation (n=24).

**RESULTS:** The mean age of starting PGE1 treatment was 2.06 days, 1.91 (+/-1.44) days for PDA depending pulmonary flow, 2.39 (+/-1.62) days for PDA depending systemic flow and 1.71 (+/-1.12) for PDA depending mixed circulation. PEG1 initiation was commenced 48 hours after admission for 72%, between 48-72 hours for 6%, and after 72 to 120 hours for 21% of newborns detected with PDA dependent circulation. Before PEG1 initiation the mean initial SpO2 was 77.69 (+/- 9.2)% and mean initial oxygen pressure (PaO2) was 26.96(+/-6.45) mmHg. At the point when stable wide open PDA was achieved their mean SpO2increased to 89.73 (+/-8.4)%, and PaO2 rose to 49 (+/-7.2) mmHg. During PGE1 treatment, eleven infants (16.7%) had apnea attacks, five children (7.5%) had convulsions, 33 (50%) had fever, 47 (71.2%) had leukocytosis, 52 (78.8%) had edema, 25.8% had gastrointestinal intolerance, 45.5% had hypokalemia, and 63.6% had irritability.

**CONCLUSIONS:** For those infants with severe cyanosis or shock caused by PDA dependent heart lesions, the initiation and maintenance of PGE1 infusion is imperative. The side effects of this beneficial therapy were transient and treatable.

# PGE1 = 4 indications

- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion pulmonaire
- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion systémique
- Coarctation de l'aorte pour diminuer la contrainte du VG en diminuant l'obstacle
- Transposition des gros vaisseaux

# Cardiopathies ducto-dépendantes pour la perfusion des artères pulmonaires

-Atrésies pulmonaires quelle que soit l'anatomie intracardiaque sous-jacente

Atrésie pulmonaire à septum intact (APSI)

Atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO)

Cardiopathie complexe avec atrésie pulmonaire (TGV, VU, Ebstein...)

-Formes sévères de sténose pulmonaire

Sténose pulmonaire critique (SP)

Tétralogie de Fallot sévère (T4F)

Transposition des gros vaisseaux avec CIV et sténose pulmonaire sévère

Dans ces situations, l'indication à l'administration de PGE1 est fonction de la clinique et de l'anatomie échographique

# Cardiopathies ducto-dépendantes pour la perfusion systémique (aorte)

- Hypoplasie du cœur gauche (atrésie Ao, atrésie mitrale)
- Atrésie aortique avec CIV
- Interruption de la crosse aortique
- Coarctation de l'aorte avec canal artériel systémique  
(fonctionnant dans le sens AP-aorte)

# Coarctation aortique

- Si la tolérance de la coarctation est mauvaise (dysfonction ventriculaire gauche) ou
- Si on prévoit que le ventricule gauche ne sera pas compétent lors de la constitution de l'obstacle (petit VG, hypoplasie franche de la crosse, CIV large...)

# Transposition des gros vaisseaux

- En cas de cyanose importante sous réserve que le foramen ovale soit large ou ait été élargi par une manœuvre de Rashkind au préalable

# Précautions d'emploi des PGE1

- Pose rapide d'une voie pour l'administration des PGE 1. Elle est réservée à ce médicament et doit faire l'objet d'une surveillance étroite (une désaturation progressive ou brutale doit toujours attirer l'attention sur la perméabilité de la veine)
- Laisser le nouveau-né impérativement à jeûn tant que le diagnostic n'est pas confirmé (suspicion de TGV, SP critique)
- Après une manœuvre de Rashkind ou une dilatation : une seconde voie d'abord est nécessaire, car l'alimentation entérale ne sera reprise que 24 à 48 heures pour écarter tout risque d'entérocolite

# Précautions d'emploi des PGE1

- Pour les cardiopathies ducto-dépendantes, une seconde voie d'abord doit pouvoir être posée rapidement pour pouvoir changer le site de perfusion en cas de doute
- Si le capital veineux s'épuise, il faut anticiper les indications de voie centrale (pas en 1<sup>ère</sup> intention)
- Lors d'une prescription téléphonique, s'assurer que le médecin peut ventiler l'enfant (matériel prêt pour ventiler au masque et intuber, présence SAMU)

Rq: Il n'est pas grave de conseiller au téléphone d'administrer la PGE1 chez un nouveau-né qui n'en aurait pas besoin sous réserve que les précautions d'emploi puissent être respectées

# Précautions d'emploi des PGE1

- Retenir que les effets secondaires existent surtout si petit poids, forte dose et début du traitement
- la posologie dépend du type de cardiopathie
- on parle en fraction d'ampoule : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32
- on ne tient pas compte du poids
- on utilise toujours le même volume et le même débit
- soit 72 ml de G5% à 3cc/h (évite les erreurs)
- ne rien perfuser d'autre sur la voie veineuse!!!!
- jamais de bolus (pas de purge!!)
- Une ampoule PGE1 de 500  $\varphi$  = 1 ml

# Correspondance posologie VIDAL et pratique NEM

- Ampoule de 1ml=500µg
- Posologie : **0,01-0,1µg/kg/min**, à adapter selon le tableau clinique (pas d'effet dose dépendant, on-off)

En pratique : 1 ampoule=>100ml :

débit en ml/h (0,6 x poids (kg)) =0,05µg/kg/min

Commencer à 0,025µg/kg/min (pas d'apnées)

Ex : 10kg => 0,6 x 10kg = 6ml/h=0,05µg/kg/min

## Bébé de 3 kg

SP critique: 1/8 ampoule que l'on va baisser jusqu'à 1/32eme si possible

Une ampoule PGE1 de 500 φ = 1 ml

Toujours dilué dans 72 ml de G5% pour un débit à 3cc/h (ttt de 24h)

1/8 amp = 62,5 φ/j soit  $62,5/3/24/60 = 0,014 \text{ φ/kg/min}$

1/32 amp = 15,6 φ/j soit  $15,6/3/24/60 = 0,0036 \text{ φ/kg/min}$

Donc dose très faible par rapport à ce qui est préconisé... donc moins d'EII

# Posologie initiale

- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion pulmonaire :  $1/8^{\text{ème}}$
- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion systémique :  $1/4$
- Coarctation de l'aorte constituée :  $1/2$
- Prévention de constitution de coarctation :  $1/8^{\text{ème}}$
- Transposition des gros vaisseaux :  $1/8^{\text{ème}}$

Cette dose initiale est modifiée à la hausse ou à la baisse en fonction de l'efficacité obtenue. L'objectif est d'atteindre rapidement en 24 heures environ la **posologie minimale efficace** (au minimum  $1/32^{\text{ème}}$  d'ampoule)

# Effets secondaires

Table 5. Side effects during PGE1 treatment

	PDA dependent Pulmonary circulation N=11	PDA dependent Systemic circulation N= 31	PDA dependent Mixing circulation N=24	Overall N=66	P
Apnea	2 (18%)	4 (13%)	5 (21%)	11 (16.7%)	0.885
Convulsion	0	2 (6.4%)	3 (13%)	5 (7.5%)	0.301
Irritability	7 (64%)	18 (58.06%)	17 (71%)	42 (63.6%)	0.988
Fever	5 (45%)	14 (45%)	14 (58%)	33 (50%)	0.746
Gastrointestinal disturbances	1 (9%)	7 (23%)	9 (38%)	17 (25.8)	0.171
Antral hyperplasia	0	1 (3.22%)	1 (4%)	2 (3%)	0.658
Cardiac arrest	0	2 (6%)	0	2 (3%)	0.528
Bradycardia	2 (18%)	5 (16%)	6 (25%)	13 (19.7%)	0.892
Leukocytosis	7 (64%)	23 (77%)	16 (67%)	47 (71.2%)	0.550
Hipopotasemia	3 (27%)	16 (51.61%)	11 (46%)	30 (45.5%)	0.190
Edema	9 (82%)	22 (71%)	21 (88%)	52 (78.8%)	0.792
Ectropion	0	1 (3.22%)	1 (4%)	2 (3%)	0.528
Hyperextension of the neck	1 (9%)	2 (6.4%)	0	3 (4.5%)	0.436
CRP Mean (SD)	27.72 (62.60)	35.91 (58.93)	12.3 (18.12)	25.96 (49.38)	0.898

# Effets secondaires

## Apnée

Début du traitement

Favorisée par le petit poids, la prématurité, la détresse respiratoire associée

Moins fréquente aux petites doses

Traitement :

Matériel de ventilation au masque adapté dans la chambre

Caféine 20 mg/kg IVD en dose de charge puis entretien

Voir si une réduction de dose est possible

En cas d'échec : ventilation nasale

En cas d'échec : intubation trachéale et ventilation assistée mécanique.

## Douleur

Effets secondaire majeur, dose dépendant

Doliprane systématique dès l'injection

Ajour Nubain en alternance et si besoin morphine

Surveillance systématique à prescrire (grille EDIN)

Traiter selon les protocoles d'antalgiques locaux si EDIN > 5

# Effets secondaires

## Oedèmes

Quasi constants-dos des mains et des pieds

Prise de poids trop rapide ou absence de perte de poids néonatale habituelle

Participe à la douleur

Si importants : Lasilix 1mg/kg per os 1 fois ou une fois de plus si l'enfant reçoit déjà des diurétiques

## Fièvre

Fréquente en début de traitement

Dépasse rarement 38°5 (si plus élevée, rechercher une infection materno-foetale)

## Autres (très rares ; dans les traitements prolongés >15 jours)

Hyperplasie antrale (trouble digestifs, occlusion, vomissements)

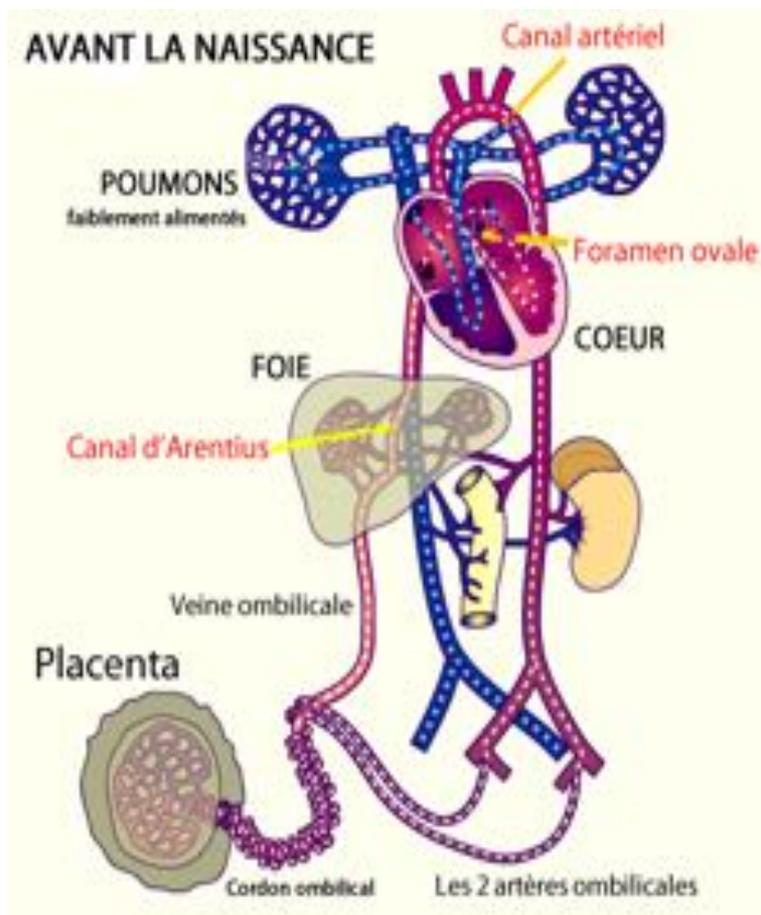
Appositions périostées

NB : le trajet veineux peut avoir un aspect rouge lors de la perfusion de PGE1. Ceci ne correspond pas à une lymphangite mais à l'effet pro-inflammatoire de la PGE1 et ne justifie pas que l'on change une perfusion qui fonctionne.

# TGV et dextro

Hypoglycémies en raison de la physiologie anténatale

Cœur normal



Cœur foetal avec TGV

Dextro des TGV/3h pdt 48h

# PGE1 prolongée

J Perinat Neonatal Nurs, 2018 Jan-Mar;30(1):73-8. doi: 10.1087/JPN.000000000000152

## Complications of Long-Term Prostaglandin E1 Use in Newborns With Ductal-Dependent Critical Congenital Heart Disease.

Abusaidi M<sup>1</sup>, Yektan HJ.

Ⓜ Author information

### Abstract

Prostaglandin E1 (PGE1) has been used for decades in the medical treatment of ductal dependent critical congenital heart disease in neonates. The article is a report of a retrospective evaluation of the long-term effects of PGE1 in a neonatal intensive care unit in Saudi Arabia. There were 22 subjects with a wide spectrum of cardiac defects maintained on PGE1 for a mean of 38 days (range: 6-200 days). The majority of the complications included hypokalemia, hypotension, and apnea/bradycardia. Pseudo-Barett syndrome and gastric outlet obstruction were also found. While long-term administration of PGE1 is rare in North America, it is important to be aware of possible adverse effects of fluid and electrolyte imbalance, gastric outlet obstruction, and feeding difficulties.

# Insuffisance cardiaque

Bien se nourrir

# Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque du nouveau-né et du nourrisson se manifeste de façon aiguë par une détresse respiratoire par œdème pulmonaire. Elle est le plus souvent liée à une cardiopathie congénitale à type d'obstacle gauche ou à un trouble du rythme rapide

Le traitement symptomatique accompagne le traitement de la cause

L'insuffisance cardiaque chronique du nouveau-né et du nourrisson se traduit par des difficultés alimentaires et une stagnation pondérale. Elle est principalement liée aux shunts gauche-droite et aux cardiomyopathies de toute origine

L'insuffisance cardiaque du grand enfant a la même symptomatologie que l'insuffisance cardiaque de l'adulte (OAP, dyspnée d'effort, de décubitus, bas débit...) La cause en est le plus souvent une cardiomyopathie primitive ou une dysfonction ventriculaire pour les cardiopathies congénitales opérées

# Insuffisance cardiaque aiguë

Le traitement de la cause est débuté simultanément au traitement symptomatique qui comprend :

## Diurétiques par voie intraveineuse

LASILIX 1mg/kg par injection avec un rythme des injections fonction de la réponse clinique (OAP, diurèse). La dose par injection peut être augmentée jusqu'à 3-4 mg/kg.

La surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement diurétique IV :

Poids quotidien!!!

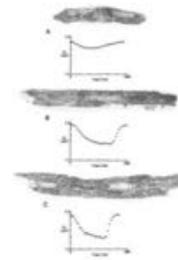
Natriurèse indispensable (iono u chaque jour!!!)

Natrémie, Kaliémie, Urée, créatinine

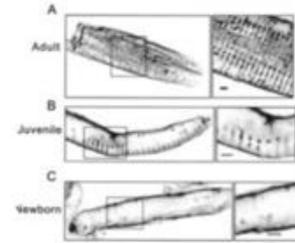
# Insuffisance cardiaque aiguë

Elle résulte chez le nouveau-né

- d'une mauvaise tolérance aux FC élevées
- du peu de réserve contractile
- et de la dépendance au  $Ca^{2+}$  extra-cellulaire



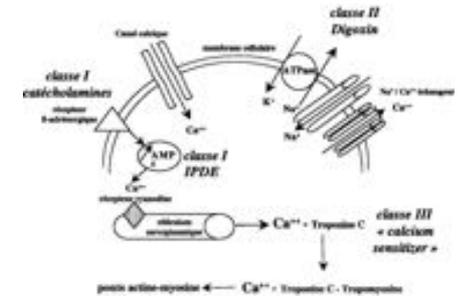
Nassar et al. Circ Res 1987



Haddock et al. Circ Res 1999



Agoniste	$\alpha$	$\beta 1$	$\beta 2$	D
Adrénaline	+++	+++	++	-
Noradrénaline	+++	+	-	-
Dopamine	+	+++	-	++
Dobutamine	-	+++	+	-
Isoprénaline	-	+++	+++	-



• Récepteurs:

- $\alpha$ : vaisseaux périphériques  $\Rightarrow$  VasoC artérielle + veineuse
- $\beta 1$ : myocarde  $\Rightarrow$  Inotrope +
- $\beta 2$ : bronches et vaisseaux périphériques  $\Rightarrow$  VasoD, BronchoD
- D: rein et tube digestif  $\Rightarrow$   $\nearrow$  DFG

# Insuffisance cardiaque aiguë

## INOTROPES IV de type CATECHOLAMINES (Mortalité+++)

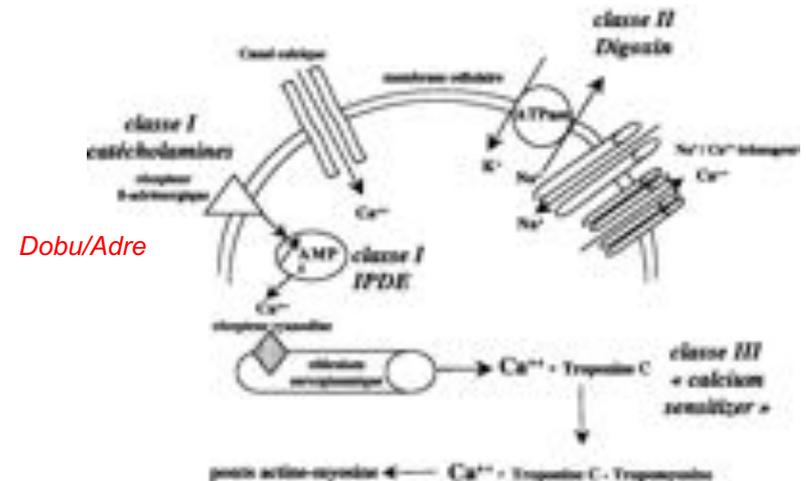
### ADRENALINE

0,05 à 0,1 microgrammes/kg/mn

### DOBUTREX (Dobutamine)

5 à 15 microgrammes/kg/mn

sur KTC idéalement



# Insuffisance cardiaque aiguë

## AGENTS INITROPES NON CATECHOLAMINES

### COROTROPE (Milnirone)

inhibiteur des phosphodiésterases  
Inotrope vasodilatateur

Augmente DC 25 à 40%

Diminue la Pcp de 25 à 40%

Diminue les résistances périphériques de 15 à 30%

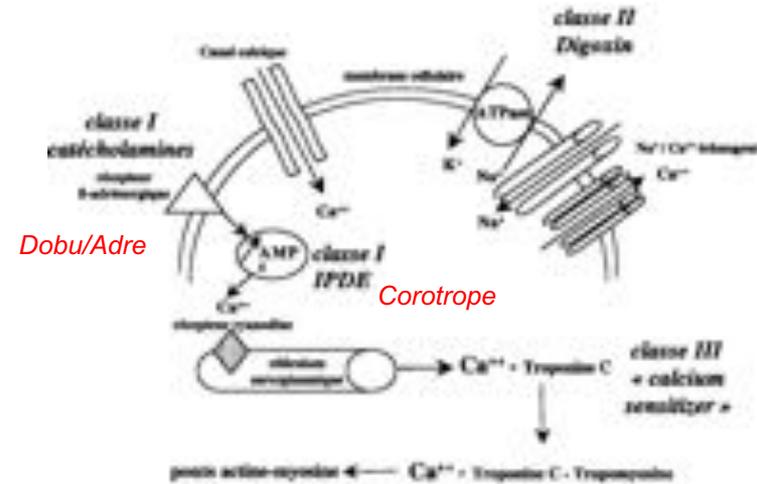
Facilite la conduction AV

Inotrope de 2ème intention

Perfusion continue : 0,375 à 1 gamma/kg/mn

EII : HypoTA, Tachycardie, Arythmie ventriculaire et supraventriculaire, tremblement

Surveillance: Kaliémie, Plaquettes, Transaminases

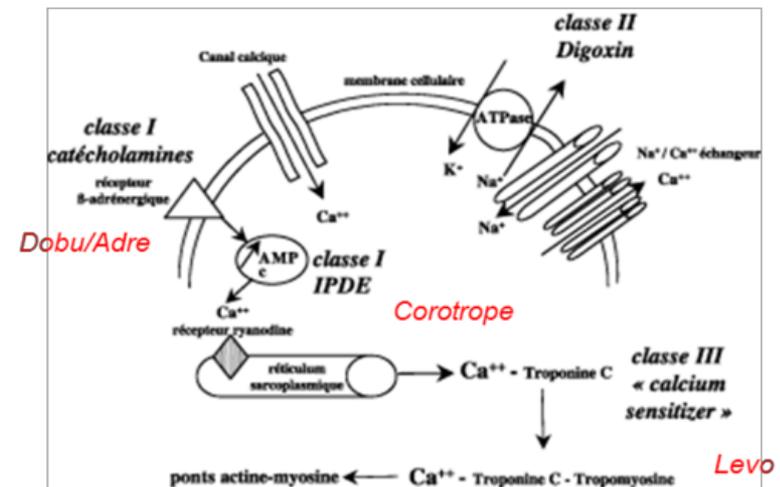


# Insuffisance cardiaque aiguë

## AGENTS INITROPES NON CATECHOLAMINES

LEVOSIMENDAN (Simdax) : affaire de spécialiste

- Sensibilise le myofilament au  $\text{Ca}^{2+}$  (interaction plus longue)
- Ne modifie pas la concentration intra-cellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$
- N'augmente pas la consommation d'énergie du myocarde
- Action vasodilatatrice
- 0,2 microgramme/kg/min sur 24h
- A répéter 7 à 10 jours plus tard



# Insuffisance cardiaque aiguë

## Traitements non médicamenteux

Restriction hydrique+++ (souvent HHIC)

Régime normosolé chez les enfants (souvent DHEC)

La ventilation assistée est un moyen rapide et efficace de soulager la détresse respiratoire

Ventilation non invasive

# Insuffisance cardiaque chronique

Le traitement de la cause est fondamental

Le traitement des co-morbidités est crucial

Chez l'enfant, il s'agit surtout du soutien nutritionnel

Algorithme de décision thérapeutique (d'après ESC Guidelines)

	Amélioration de la survie et de la morbidité	Amélioration des symptômes
NYHA I	Continuer IEC	Réduire ou arrêter les diurétiques
NYHA II	IEC Ajouter bêta-bloquants	Diurétiques selon le niveau de rétention hydrosodée
NYHA III	IEC (+ARA2) Bétabloquants Antagonistes de l'aldostérone	Diurétiques + digitaliques si encore symptomatique
NYHA IV	Idem	Augmenter diurétiques +digitaliques + éventuellement cure transitoire d'inotropes

# Enrichir l'alimentation

- On enrichit le lait en calories
  - pour que chaque millilitre de lait contienne plus de Kcal !!
- ➔ Plus de calories par biberon sans augmenter le volume de lait !
- ➔ SNG pour les petits, permet de diminuer les efforts de succion (épargne calorique)

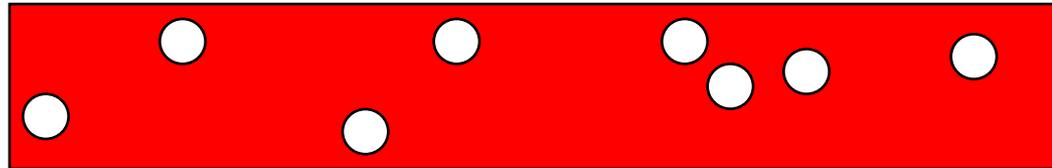


# Le sel et l'eau

Pas de régime sans sel chez l'enfant car les enfants souffrent surtout de bas débit

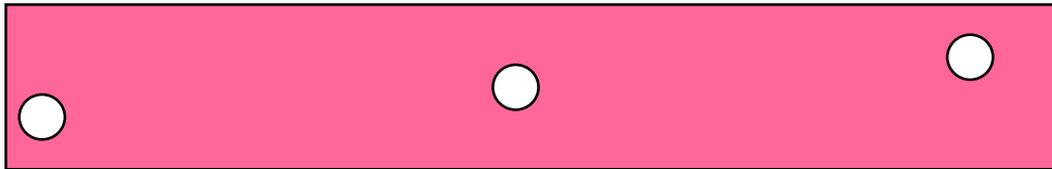
Le sel permet de retenir le sang dans les vaisseaux et de bien perfuser les organes

Normal



Je me sens bien

Sans sel



Je me sens mal

Pas trop d'eau donc restriction hydrique parfois nécessaire, sinon, le sang se dilue

# IEC chez l'enfant

- Mêmes indications : FE < 40% avec ou sans symptômes
- + prévention de la détérioration
  - Anthracyclines
  - Dystrophinopathies
- Très rares études :
- Tolérance et effets secondaires
- Doses mal connues
- Très peu de séries en association avec d'autres drogues

# Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

## LOPRIL (Captopril) ou Noyada en suspension (délivrance hospitalière)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, vasodilatateur artériel

2 -4 mg/kg/j en 2-3 prises à posologie progressive (une seule dose test)

EII : HypoTA (non hypotenseur chez les sujets normotendus), éosinophilie, toux, neutropénie voire agranulocytose, agueusie, protéinurie voire syndrome néphrotique (tolérer l'hypotension asymptomatique)

Surveillance : créatinine, transaminases, protéinurie

## RENITEC (Enalapril)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, vasodilatateur artériel

0,3 mg/kg/j en une prise le matin (dès la scolarisation car une prise/j)

Hypo TA, éosinophilie, toux, neutropénie voire agranulocytose, agueusie, protéinurie voire syndrome néphrotique

Surveillance : créatinine, transaminases, protéinurie

CI cardiologiques: Obstacles gauches, cardiomyopathies hypertrophiques, cardiomyopathies restrictives

# Béta-bloquants

- En pratique, oui pour la majorité des centres
- Chez des enfants sous IEC
- A distance d'une décompensation
- Sous surveillance rapprochée initiale
- A bonnes doses
- Réduire les doses en cas de signes congestifs et ajouter un diurétique

# Béta-bloquants (Carvedilol-KREDEX ou Cardensiel)

Indiqué dans toutes les dysfonctions ventriculaires stables en l'absence de signes congestifs

Ne peut être débuté dans les 10 jours qui suivent une perfusion d'inotropes

Débuté en milieu hospitalier

Contre-indications : BAV de haut degré non appareillé, bradycardie majeure, asthme

Palier tous les 15 jours en HDJ avec contrôle ECG, TA pendant 4 heures

A faire dans un centre de Référence

# Diurétiques de l'anse et antialdostérone

Le traitement diurétique par voie orale n'est pas systématique dans l'insuffisance cardiaque chronique sans signes de congestion.

- **De l'anse**

- Uniquement chez les enfants ayant des signes congestifs
- Utiliser la dose permettant d'être « asséché »
- En association avec IEC/bêta-bloquants et anti-aldostérone
- Importance de l'éducation thérapeutique

- **Antialdostérone**

- NYHA III/IV - FE <35%
- Avec un IEC et un bêta-bloquant à doses optimales
- Aucune étude pédiatrique
- En pratique, oui chez les enfants avec FE <40%

## Furosémide (LASILIX)

per os 1 à 4 mg/kg/j en 2 à 3 prises par jour

Doit être interrompu en l'absence de signes congestifs de façon stable

Augmente la mortalité si prescription non adaptée

## Spiro nolactone (ALDACTONE)

Anti aldostérone

En association avec IEC : Augmente la survie des ICC

2 à 5 mg/kg/j en 1 prise par jour

Synergique des IEC

Vérifier la kaliémie au début du traitement

# Entresto (essai thérapeutique)

- Association Sacubritil et Valsartan (antagoniste de la néprilsyline - métabolite actif LBQ657 - et blocage du récepteur de type 1 de l'angiotensine)
- Prescription d'un senior
- Initiation et augmentation en milieu hospitalier
- Après avoir arrêté les IEC depuis au moins 36h
- Si TAS > 100 mmHg et kaliémie normale

# Digoxine

- **Dernière ligne dans le traitement des CMD**
- A manier avec une grande prudence chez les enfants en ICC car :
  - Associations médicamenteuses
  - Troubles ioniques sous diurétiques (l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques)
  - Atteinte de la fonction rénale et hépatique qui peuvent favoriser l'accumulation du médicament
- Les seuils thérapeutique et de toxicité de la digoxine ne sont pas connus chez l'enfant de moins de 3 mois. Le seuil de toxicité chez ces enfants est probablement plus élevé que chez les adultes
- **Toute ordonnance de digoxine doit comporter la dose journalière écrite en toutes lettres +++**
- Tout patient traité par Digoxine qui présente des troubles digestifs, a fortiori s'ils s'associent avec une baisse de la vigilance doit être hospitalisé et la digoxinémie doit être dosée
- **Rappel : la cupule digitalique sur l'ECG de surface est un signe d'imprégnation digitalique et non un signe d'intoxication digitalique**

# Anticoagulants/agrégants

- Thrombus intracardiaque
- Aucune preuve de l'intérêt dans les autres situations
- En pratique, warfarine chez les enfants ayant une FE <30%

# Ordonnance type

- IEC : captopril 3-4 mg/kg/j
- Béta-bloquant : dose finale de carvedilol 0,8 mg/kg/j (en 4 paliers!!!!)
- Spironolactone: 2-5 mg/kg/j
- Et c'est tout
  - Diurétiques de l'anse si congestion
  - Digoxine dans les NYHA III/IV en association avec le reste
  - Anticoagulants si FE<30% ?

# Prévention de la bronchiolite par le SYNAGIS pour les nourrissons cardiopathes de moins d'1 an

Mortalité de la bronchiolite chez enfant sain = 0%

Mortalité de la bronchiolite chez le cardiopathe = 10%

Mortalité de la bronchiolite nosocomiale chez le cardiopathe = 30%

**Règle : ne pas hospitaliser de bronchiolite en cardiologie pédiatrique**

## Indications du SYNAGIS

-Dose mensuelle, de octobre à mars

•Cardiopathies non réparées, cyanogènes ou non cyanogènes, hémodynamiquement significatives (insuffisance cardiaque, dénutrition, HTAP, troubles de ventilation), à l'exclusion de CIA et PCA

- Dose unique

•Cardiopathies réparées sous CEC pendant l'épidémie ayant reçu du synagis avant l'intervention

# Prévention de la bronchiolite grave

## Modalités

15mg/kg en IM ou SC si l'enfant est sous AVK

Emla 2 heures avnt

Deuxième injection à J21 puis injection tous les 30 jours (+/- 2 jours)

Ordonnance nominative avec poids, date, dose en mg et ml

Environ 600 euros l'injection

## Cas exceptionnels

Prévention de la bronchiolite par le SYNAGIS mensuel pour les enfants entre 1 et 2 ans avec une cardiopathie complexe hémodynamiquement significative.

# La prévention reste cruciale, en particulier pour les enfants hospitalisés

Recherche de plusieurs virus (VRS, Adenovirus, ParaInfluenzae...)

Pour les enfants hospitalisés suspects ou atteints de bronchiolite (avec ou sans dépistage, donc VRS + ou - ), l'isolement doit être mis en place et respecté de tous (soignants, famille) jusqu'à guérison clinique

L'isolement est de type : septique "gouttelette" et "contact«

## Hygiène des mains

a) avant et après tout contact avec l'enfant ou son environnement

b) avant et après le port du masque

Port conforme du masque : porté pour un cercle de 2 m autour du patient  
disséminateur

a) avant d'entrer dans la chambre (masque disponible à l'extérieur)

b) à jeter dans la chambre avant la sortie

La porte de chambre n'est pas obligatoirement fermée puisqu'il s'agit d'une transmission "gouttelette" et non "air"

# Prévention des infections

- Vaccination antigrippale (enfant et entourage!!!!)
  - > âge 6-35 mois: 0.25ml / injection (2 doses à 1 mois d'intervalle en primovaccination- 1 seule dose annuelle en rappel)
  - > âge 3 - 8 ans: 0.5ml / injection (2 doses à 1 mois d'intervalle en primovaccination- 1 seule dose annuelle en rappel)
  - 
  - > âge > 9 ans: 0.5ml /injection (1 seule injection/an même en primovaccination)
  - Enfants âgés de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité de Vaxigrip chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies
- Vaccination antipneumococcique
- Calendrier vaccinal obligatoire normal

# Myocardite grave

- Discuter l'assistance circulatoire
- **Anticoagulation efficace** par HNF en URGENCE et en premier
- Le traitement immunosuppresseur n'a pas fait la preuve définitive de son efficacité dans les myocardites aiguës. Il s'agit d'un programme spécifique dans le service de cardiologie pédiatrique de Necker. Le traitement doit être rediscuté au cas par cas, les parents informés et cette information doit être consignée dans le dossier du patient.
- Bolus de corticoïdes : SOLUMEDROL 500 mg/1.73 m<sup>2</sup> pendant 3 jours et
- IgIV : 2g /kg sur 48 heures car les gros volumes peuvent être mal tolérés.

# Anticoagulation

Vital mais dangereux!

# Anti agrégants plaquettaires : AAP

## Indications

Blalock

Tube VD-AP valvé ou non valvé au long cours

Remplacement de l'Ao ascendante (timing à définir avec scanner post-op)

Stents vasculaires : pendant 6 mois pour APT et au long cours pour APD et G

Pas d'aspirine pour les stents de CoA

Prothèses de CIA ou de CIV pendant 6 mois

Toutes anomalies coronaires : Kawasaki, sténoses coronaires post-opératoires, maladie coronaire du greffon

## Modalités et posologie

Le seul antiagrégant plaquettaire utilisé en pratique courante est l'ASPIRINE

Nourrissons de moins de 1 an : 50 mg/j soit un demi sachet à 100 mg/j

Nourrissons de plus de 1 an : 100 mg/j soit 1 sachet à 100 mg/j

En cas d'allergie à l'aspirine, on utilisera le Clopidogrel (Plavix) seul

## Indications double anti-agrégation

Stenting du canal et stent coronaire, aspirine + Clopidogrel (Plavix).

La posologie du Plavix est de 1 mg/kg/jour en une fois (préparer gélule)

# Héparine

## Pharmacologie

Co-facteur de la AT III: inhibe les facteurs IIa et Xa (IXa, XIa, XIIa)  
Administration parentérale exclusive, passe la barrière placentaire

## Indications

Post-opératoire des prothèses valvulaires mécaniques et des anneaux valvulaires sur la VAV du ventricule systémique (RVAo, RVM, double RV)

Post-opératoire des DCPT dans notre centre

Anévrismes coronaires de la maladie de Kawasaki (Z score  $\geq 10$  ou  $\geq 8$ mm)

Prévention des thromboses intracavitaires dans les myocardites graves, les CMD et les CMR

Thromboses artérielles et veineuses (TVP, EP)

Prophylaxie des thromboses dans la fibrillation auriculaire

Pendant 24h, après fermeture percutanée de CIA (+ aspirine)  
et 48h après la pose de stent du canal (+ aspirine et plavix)

# Héparine

## Contre-indications

Tout syndrome hémorragique extériorisé ou non

HTA sévère non contrôlée

Maladie hémorragique constitutionnelle

Antécédent de thrombopénie à l'héparine (TIH, utilisation organan)

## Non indications et situations à risque lors de l'anticoagulation

Endocardite bactérienne sauf en cas de complication thrombo-embolique contemporaine

Epanchement péricardique post-opératoire

Décubitus prolongé en pédiatrie

Dans ces situations cliniques, si la prescription d'anticoagulants est nécessaire, elle doit être mesurée avec précaution et les zones thérapeutiques définies plus basses

# Héparine: Médicament à haut risque (MHR)

## Traitement curatif

**Héparine non fractionnée**: dose de charge 100UI/kg (celle-ci est nécessaire quand on souhaite une anticoagulation immédiate)  
puis 500UI/kg/j IV pour une activité antiXa comprise entre **0.3 et 0.7 UI/ml**.  
Elle doit être faite

- 4 h après la première injection d'HNF
- 4 h après chaque changement de dose
- et tous les jours quand on a atteint l'objectif

On est amené à monter jusqu'à 600, 700 voir 900 UI/ kg /j (seule l'antiXa compte)

**HBPM** pour une activité antiXa comprise **entre 0.5 et 1 UI/ml**

Elle doit être faite

- 4 h après la troisième injection de **Lovenox**
- la dose sera augmentée si l'anti-Xa n'est pas suffisant (+20%)
- mais l'antiXa ne sera plus contrôlé (stabilité des HPBM contrairement à l'HNF)

LOVENOX : 100 UI/kg/12h en SC après 2 ans

120 UI/kg/12h en SC (3 mois - 2 ans)

150 UI/kg/12h en SC ( 0 - 3 mois)

**La surveillance des plaquettes doit être faite régulièrement**

# Spécificités Lovenox

**Pour les enfants de moins de 10 kg : il faut utiliser la seringue la plus petite (Lovenox 2000 UI= 0,2 ml) et la diluer selon cette modalité :**

0.2 ml de Lovenox à diluer dans 0.8 ml de sérum physiologique soit un volume total de 1 ml final = 2000 UI

puis appliquer la posologie nécessaire en fonction de l'âge

Utilisation de l'insuflon (dispositif SC restant en place 5 jours avec injection dans le dispositif, sans repiquer l'enfant)

## **La surveillance des plaquettes**

La surveillance des plaquettes doit être faite car nos patients sont le plus souvent dans un contexte chirurgical

- avant le traitement ou dans les 24h après le début du traitement
- 2 fois par semaine pendant un mois
- 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement

# Héparine

## Traitement préventif

Héparine de bas poids moléculaire en une injection sous-cutanée par jour  
Rare en pédiatrie mais il faut savoir y penser (ado-adulte)

Lovenox 4000 UI/jour en une fois par jour en supplément des bas de contention!

La surveillance des plaquettes doit être faite régulièrement

# Accidents de l'héparinothérapie

## Thrombopénies à l'héparine

- < 5 jours: précoces sans gravité, ne justifiant pas l'arrêt du ttt
- > 6 jours: TIIH (immuno-allergique), Ac antiPF4 (HEGP)
  - voir plus tôt si ATCD chirurgicaux
  - Signes: thromboses artérielles et veineuses
  - CAT: arrêt immédiat du traitement
  - Contre-indication définitive à l'héparine (certificat)
  - Remplacer l'héparine par ORGARAN ou AVK+++
  - Plus rares avec les HBPM

## Hémorragies

- sulfate de protamine en cas de surdosage  
1mg=100UI d'héparine

# Relais AVK

Dans la période post-opératoire, ce relai doit être débuté dès que la situation hémodynamique est stabilisée et que l'échocardiographie d'entrée a confirmé l'absence d'épanchement péricardique

## Objectifs:

- diminuer la fréquence des thrombopénies induites par l'héparine, en réduisant la durée du traitement par l'héparine à moins de 1 semaine, date après laquelle apparaît la thrombopénie immunoallergique grave
- de permettre un chevauchement plus long de 4 à 5 jours entre les 2 traitements; les AVK provoquant une chute précoce de la protéine C (potentiellement thrombogène), alors que les facteurs II, VII, IX et X sont abaissés plus tardivement

# Antivitamine K (AVK)...warfarine

« Le mélilot sent bon la coumarine »



1920 : intoxication de bétail par du **mélilot** fermenté (hémorragies)

1940 : K. Link isole le **dicoumarol** (coumarine fermentée) puis synthétise la **warfarine**

1948 : utilisation de la warfarine comme **raticide**

1953 : premiers essais cliniques sur la warfarine comme **anticoagulant**

1955 : **Eisenhower** bénéficie d'un traitement par warfarine après un infarctus puis utilisation à grande échelle des AVK

1978 : identification de la cible, la **vitamine K époxyde réductase**

2004 : identification et séquençage du gène **VKORC1**

# Données épidémiologiques en France

AVK

900 000 adultes traités

17 000 hospitalisations

> 4 800 décès

1ère cause  
de iatrogénie

Réel enjeu de Santé Publique pour l'AFSSaPS et HAS

## Difficultés d'utilisation des AVK :

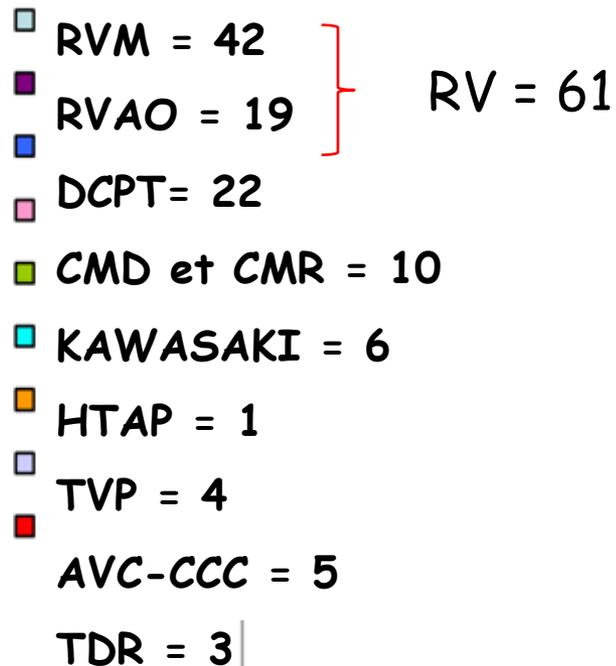
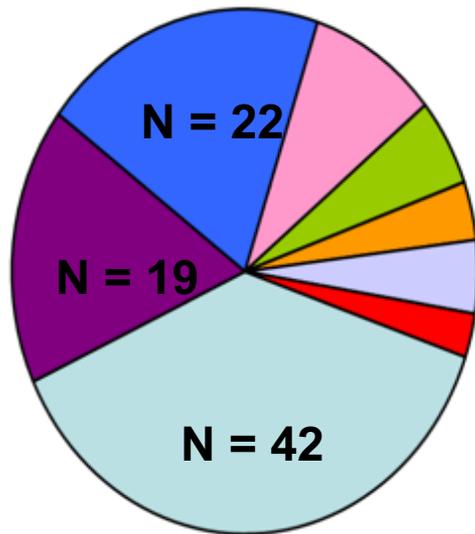
- ❖ marge thérapeutique étroite : risque thrombotique et risque hémorragique
- ❖ importante variabilité intra et inter-individuelle

Environ  
500 enfants  
sous AVK

# Distribution à NEM (file active de 120 pts)

2008 - 2019:

Plus de 490 patients formés



# Warfarine et génétique

## Cibles pharmacologiques

Sous-unité 1 de la Vitamin K  
epoxyde reductase  
(VKORC1)



Inhibition du cycle  
de la vitamine K

## Métabolisme

Cytochrome P450 2C9  
(CYP2C9)



Elimination des AVK  
sous forme de  
métabolites inactifs

Large variabilité interindividuelle  
dans la réponse à la warfarine

# Relais AVK

## Modalités du relais HBPM-AVK

- Poursuite de l'héparinothérapie tant que le traitement AVK n'est pas efficace.
  - Donner l'AVK **le soir** pour permettre une adaptation posologique le jour même en fonction des contrôles
  - Donner un AVK à demi-vie longue (coumadine ou previscan ) permettant une stabilité posologique pour une dose quotidienne non fractionnée
  - Après avoir éliminé les contre-indications aux AVK
  - Après information du patient et de ses parents sur les précautions d'emploi
  - Contrôle biologique très réguliers jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique, stable sur 2 prélèvements successifs
- L'arrêt de l'Héparine n'est possible qu'après l'obtention de 2 INR successifs dans la zone thérapeutique

Les AVK sont pro-coagulant à l'initiation du traitement : à toujours initier sous-couvert d'une Héparinottt efficace

# Relais AVK

## Mode d'action

Les AVK agissent par inhibition compétitive de la vitamine K, au niveau de la carboxylase dont elle est le cofacteur et qui transforme dans l'hépatocyte 4 précurseurs en facteurs actifs. Cette inhibition va entraîner la diminution des facteurs de coagulation vitamino-K dépendants dans la circulation.

## Facteurs vitamino-K dépendants:

- prothrombine ou II
- proconvertine ou VII
- antihémophilique B ou IX
- Stuart ou X
- protéine C
- protéine S

## Contre-indications

-syndrome hémorragique ou maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise

# Relais AVK

Surveillance du traitement

## Efficacité

-**INR** ou **International Normalized Ratio**

INR = (TQ du malade/TQ du témoin)ISI

-dosé 48 à 72h après chaque modification posologique ou interaction médicamenteuse potentielle

-très régulièrement pendant le relais puis 2 fois par semaine puis une fois par semaine puis tous les 15 jours en cas de stabilité

## Tolérance

-NFS dépistant une hémorragie occulte

# Quel INR pour quelle maladie ?

Pathologie du patient	Objectif d'INR
Dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) HTAP	1,5 à 2,5
Prothèse valvulaire mécanique aortique (RVAo) Myocardite grave Cardiomyopathie dilatée et restrictive (CMD et CMR) Thrombose veineuse centrale Maladie de Kawasaki avec anévrisme coronaire géant Troubles du rythme Indications extra cardio (Lupus, thrombose, SAPL...)	2 à 3
Prothèse valvulaire mécanique mitrale (RVM) Prothèse mécanique des ventricules uniques	2,5 à 3,5
RVM + RVAo	3 à 4

# Selon INR cible

Posologie initiale : Coumadine en priorité (cp à 2 et 5 mg)

Pour un INR entre 2 et 3 (algorithme en test)

< 20 kg : commencer avec 2 mg par jour pdt 2 jours

20-30 kg : commencer avec 3 mg par jour pdt 2 jours

> 30 kg : commencer avec 5 mg par jour pdt 2 jours

Et faire INR à J3

Pour un INR entre 2,5 et 3,5 :

pas d'algorithme disponible mais augmenter les doses et

faire la même dose deux jours de suite

Et faire INR à J3

Pour un INR entre 1,5 et 2,5 :

pas d'algorithme disponible mais débiter comme INR entre 2 et 3

Et faire INR à J3

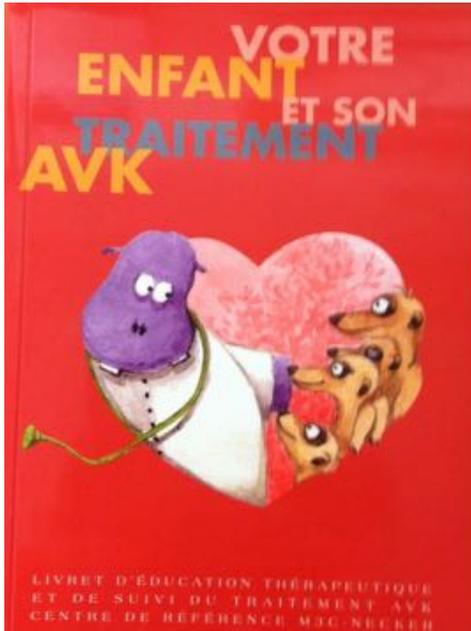
Previscan

Enfant de moins de 3 ans,  $\frac{1}{2}$  à 1 cp

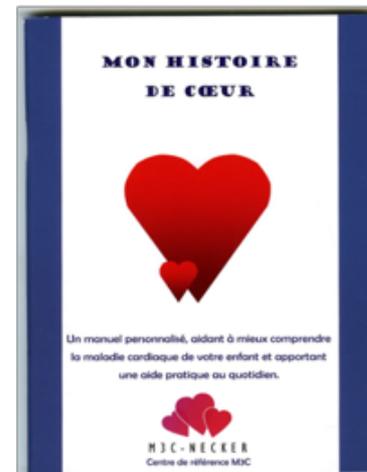
Enfant de plus de 3 ans,  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{2}$  cp



# Sécurité= Grâce au carnet dédié et séance d'éducation thérapeutique du patient et de sa famille



Date INR	INR	L	M	M	J	V	S	D	Prochain INR	Commentaires

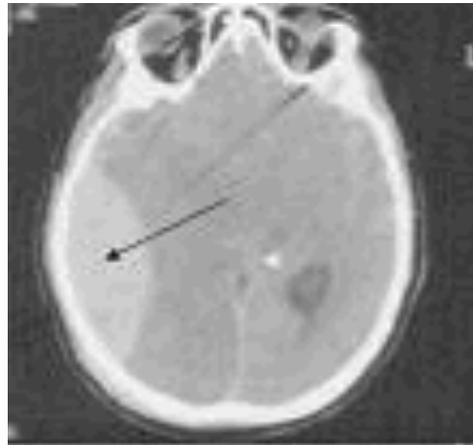


# Eduquer pour éviter les complications

Thrombose de valve



Saignement cérébral



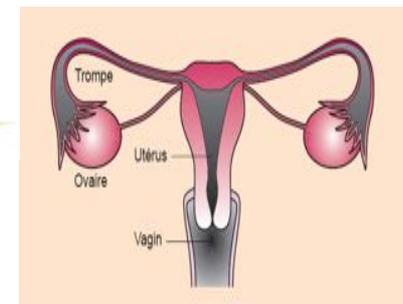
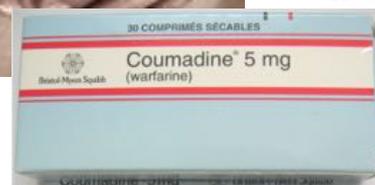
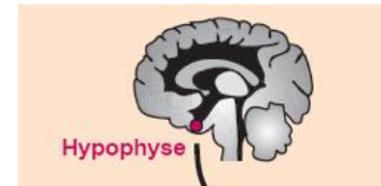
Hématome rétro-oculaire



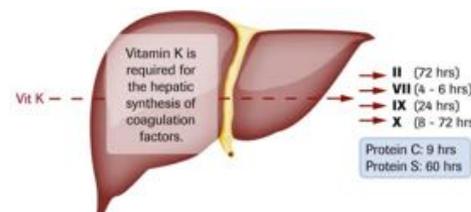
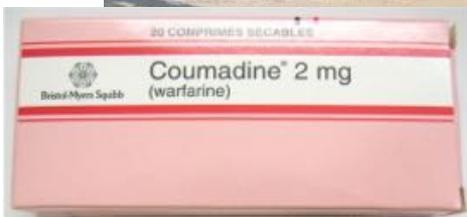
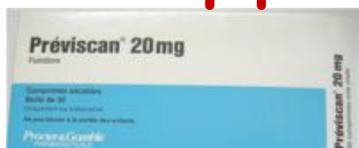
INR trop bas  
= caillot



INR trop haut = saignement



# Apprendre à réagir = être compétent



# Sécurité= Grâce au carnet dédié et séance d'éducation thérapeutique du patient et de sa famille (ETP)

Durant les séances d'ETP, la famille a été éduquée afin d'obtenir des compétences sur :

- Le fonctionnement du cœur, la cardiopathie, la coagulation et l'anticoagulation
- Le motif de prescription des AVK et le mode d'action du médicament
- La cible de l'INR et la fenêtre thérapeutique
- La prise médicamenteuse, les signes évocateurs de sous dosage et de surdosage ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue de ces signes
- L'importance de la surveillance biologique par l'INR et de l'observance thérapeutique
- Les soins dentaires (cs stomato dédiée), la prévention de l'endocardite, la puberté (cs gynéco dédiée).
- La gestion du carnet AVK
- Les dangers de l'automédication
- Les interactions médicamenteuses (ATB++ chez l'enfant), les vaccins en sous-cutanés
- Des consignes pour la vie quotidienne : alimentation diversifiée, pratique du sport selon les recommandations du cardiopédiatre référent, organisation de la vie scolaire (PAI systématique) et des vacances.

# Sécurité= Grâce au carnet dédié et séance d'éducation thérapeutique du patient et de sa famille (ETP)

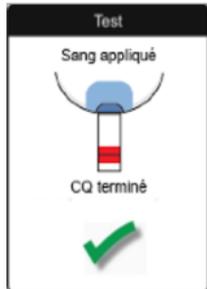
Durant les séances d'ETP, la famille a été éduquée sur le plan pratique

- Démonstration (théorique et pratique) sur l'utilisation du dispositif d'auto mesure de
- Réalisation de l'INR chez les parents et l'enfant
- Information sur la procédure de transmission rigoureuse des résultats d'INR par un système de répondeur
- L'éducation aux injections de Lovenox en cas d'INR sous-dosé (famille ou IDE à domicile)

A l'issue de cette séance l'enfant peut mesurer son INR en toute sécurité grâce au dispositif d'auto mesure prescrit. Il ira au laboratoire de façon semestrielle.

L'adaptation posologique du traitement par AVK est faite par le cardiopédiatre qui a prescrit le dispositif d'automesure.

# Formation aux dispositifs d'automesure de l'INR CoaguChek® INRange monitor



# Pharmacologie des AVK

Identification des facteurs  
**clinico-biologiques** et **pharmacogénétiques**  
influençant la réponse aux AVK chez les enfants

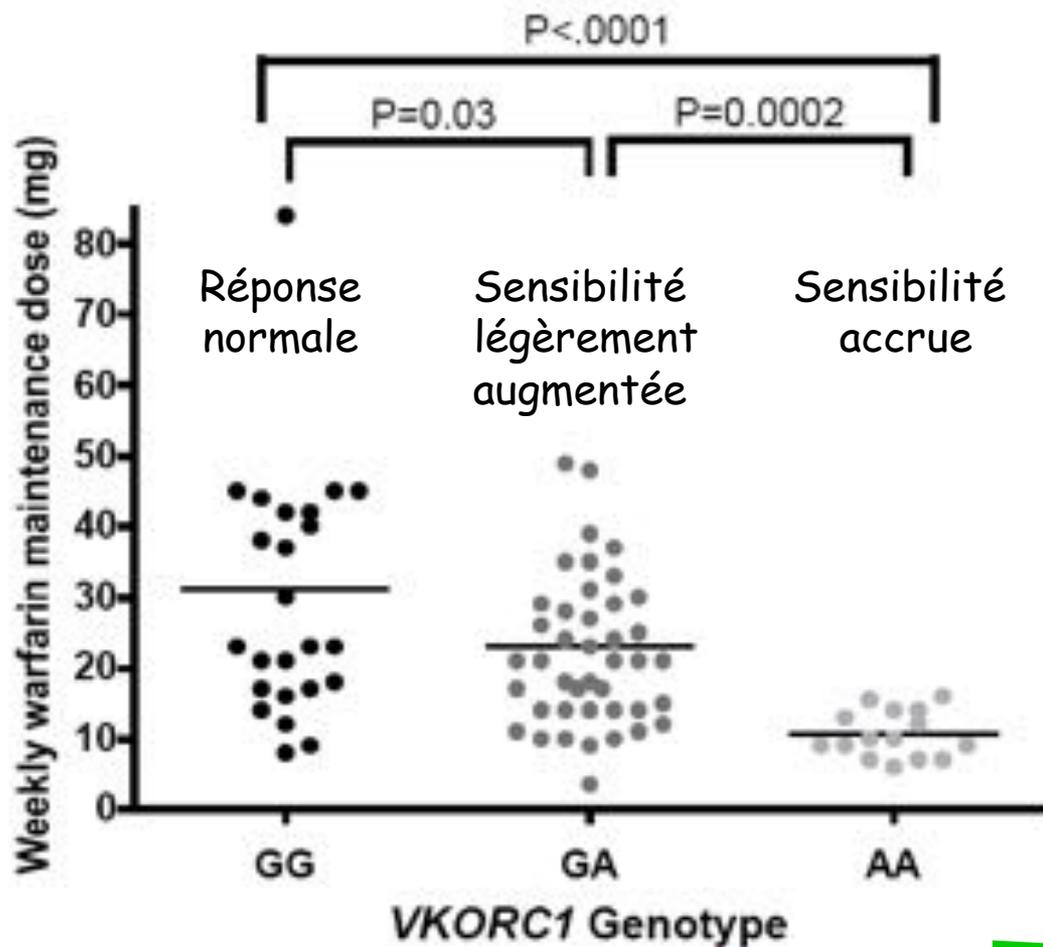
## Collection des données (Cohorte des patients en ETP)

- démographiques : âge, sexe, taille, poids, surface corporelle
- cliniques : indication de l'AVK
- thérapeutiques : type d'AVK prescrit, doses, médicaments associés
- biologiques : valeurs d'INR durant le suivi
- génétiques : génotypes *VKORC1* et *CYP2C9*

120 patients inclus : 83 warfarine, 35 fluindione et 2 acénocoumarol

# Mutation dans *VKORC1*

Plus on est muté dans *VKORC1*, plus on est sensible aux AVK.

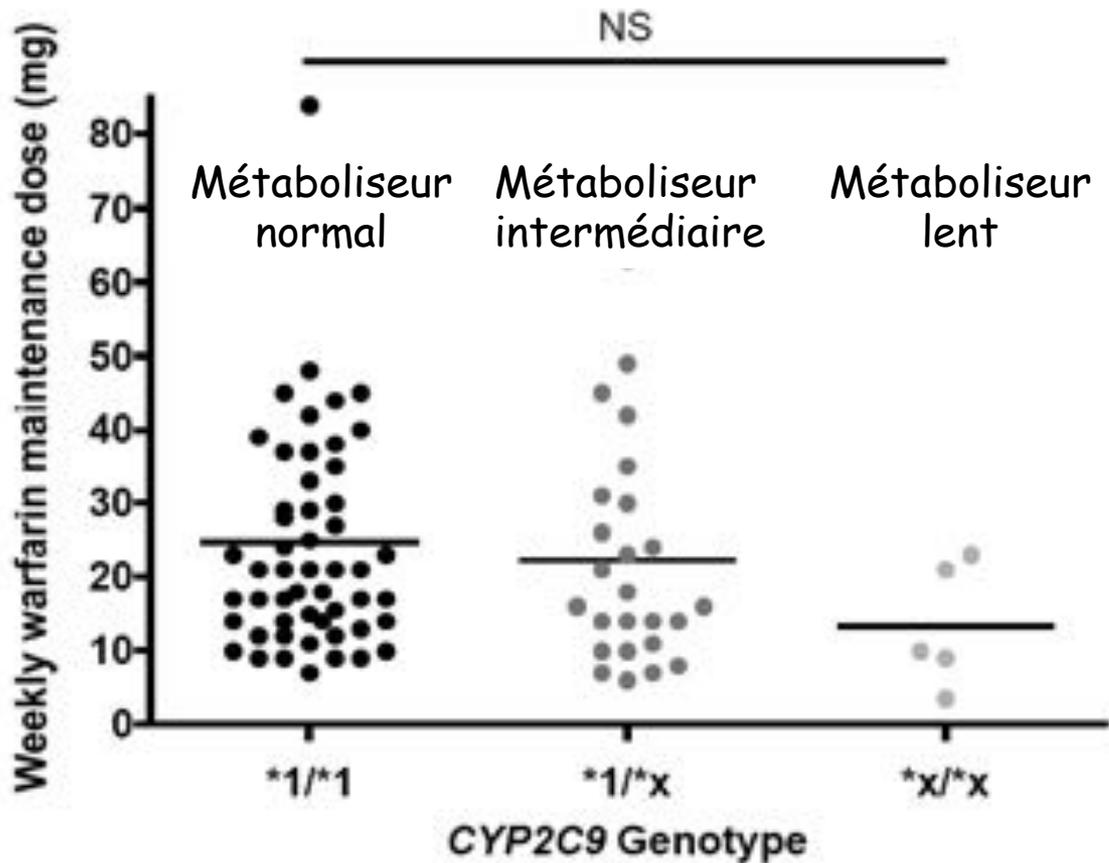


Sensibilité augmentée

Dose nécessaire diminuée

# Mutation dans *CYP2C9*

Plus on est muté dans *CYP2C9*, plus on est sensible aux AVK suite à un défaut du métabolisme hépatique par l'enzyme *CYP2C9* (élimination plus lente des AVK)



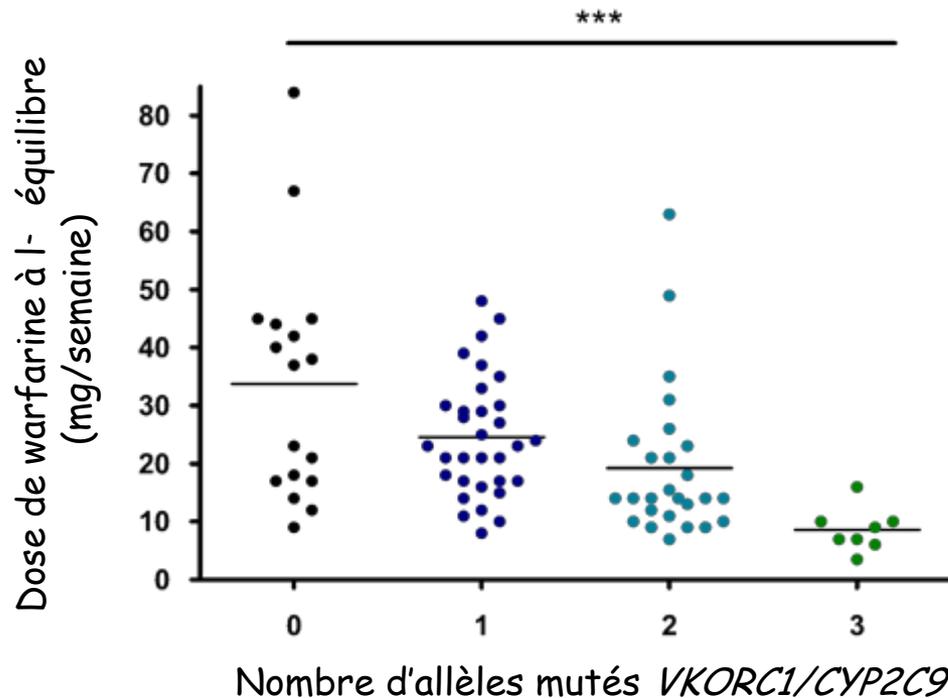
Sensibilité augmentée

Dose nécessaire diminuée

# Influence des facteurs généétiques sur la dose à l'équilibre

Génotype <i>VKORC1</i> (p<.0001)	18,2 %
Génotype <i>CYP2C9</i> (p=0.1582)	2,1%

univarié

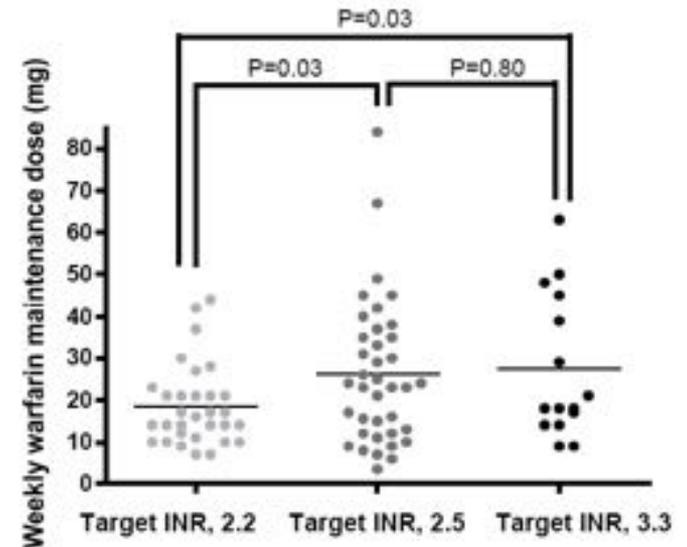
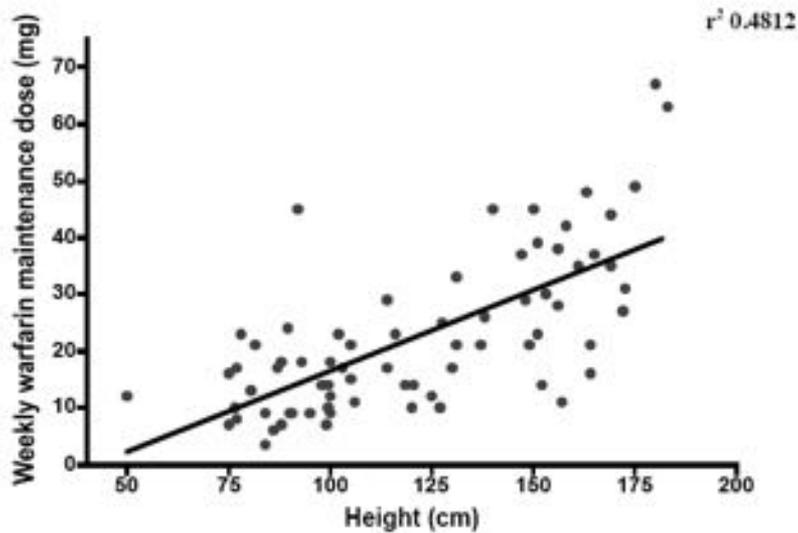


Effets cumulés des allèles mutés de *VKORC1* et/ou *CYP2C9*

# Influence des facteurs non génétiques sur la dose à l'équilibre

Taille (p<.0001)	48,1 %
INR cible (p=0.141)	4,4 %

univarié



# Part de variabilité de la dose à l'équilibre expliquée chez l'enfant: 69,7% (analyse multivariée)

- Influence majeure de la taille (~50%), très corrélée à l'âge et au poids
- Part importante de la génétique (~20%)



Modélisation de la dose à l'équilibre (analyse multivariée)



Dose (mg/sem) =  $-10,77 + (0,28 \times \text{Taille (cm)}) - (5,44 \times \text{nbre d'allèle(s) muté(s) VKORC1} + (7,83 \text{ si INR cible } 2,5 \text{ ou } + 11,52 \text{ si INR cible } 3,3)) - (3,29 \times \text{nbre d'allèle(s) muté(s) CYP2C9})$

# Dose à l'équilibre et génétique

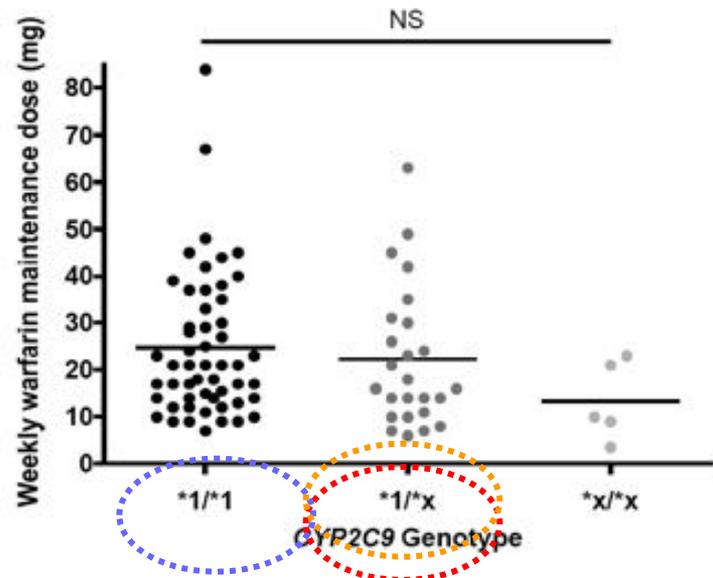
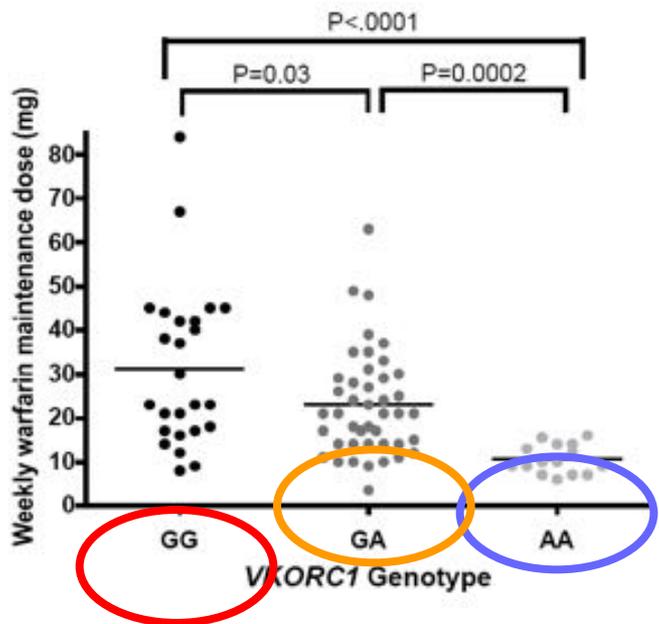
Selma, 17 ans, 60 kg, 50 mg/semaine soit 7.1 mg/j

Angélique, 14 ans, 60 kg, 16 mg /semaine soit 2.3mg/j

Paul, 4 ans, 12 kg, 4 mg/semaine soit 0.5 mg/j

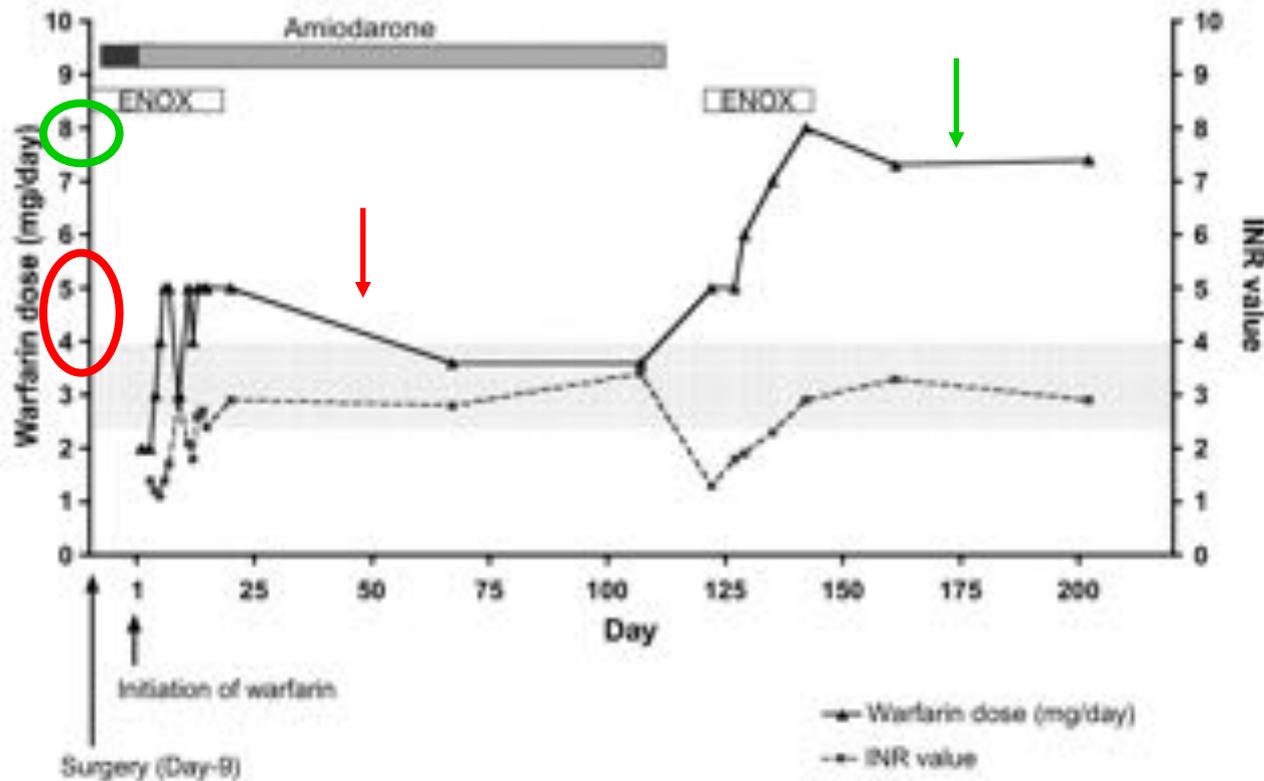
Massilya, 12 ans, 50 kg, 7mg/semaine soit 1 mg/j.....???

Yasmine, 2 ans, 10 kg, 56 mg/semaine soit 8 mg/jour: diagnostic?



# Résistance aux AVK : quand y penser?

Yasmine, 2 ans, 10 kg, RVM compliqué de TDR post-opératoire  
Coumadine et cordarone (potentialise donc diminuer les doses de 25%)  
Dose attendue: 2 mg/jour voir moins



Mutation faux-sens dans *VKORC1* = résistance à la warfarine  
masquée par cordarone

# Améliorer la compliance

- Programme d'éducation thérapeutique **spécifique**
- **Non sélectif** (niveau social, économique ou d'éducation)
- Basé sur les programmes décrits mais **renforcé par un jeu éducatif dédié** aux enfants et à leurs parents
- Etude AVK-CHEK:
  - Septembre 2008-Mars 2011
  - Critère primaire: temps passé dans la fenêtre thérapeutique (TTR)
  - Critères secondaires: complications, respect des prescriptions et des contrôles d'INR.
  - Couplée à l'utilisation d'un dispositif d'auto-mesure de l'INR
  - **n=104**



Age	8.2 ans [3 mois-17 ans]	
Sexe ratio	54/52	
<u>Groupe d'âge (nb pats-%)</u>		
< 1 an	6 (5.8%)	
1-6 ans	31 (29.8%)	
6-12 ans	33 (31.7%)	
> 12 ans	34 (32.7%)	
<u>Type d'AVK (nb pts-%)</u>		
Warfarine	75 (72.1%)	
Fluindione	27 (26%)	
Acénocoumarol	2 (1.9%)	
<u>Indications</u>		[INR]
RVM (+/- RVAo)	31 (29.8%)	} [2.5-4], n=31
RVAo	14 (13.5%)	
RVP	1 (1%)	} [1.8-3.2], n=42
Cardiomyopathie dilatée hypokinétique	13 (12.5%)	
Troubles du rythme	1 (1%)	
AVC avec cardiopathie cyanogène	2 (1.9%)	
Anévrismes coronaires de Kawasaki	7 (6.7%)	} [1.5-2.5], n=31
Maladies extra-cardiaques	4 (3.8%)	
DCPT	29 (27.9%)	
HTAP	2 (1.9%)	

# Temps passé dans la fenêtre thérapeutique (TTR)

INR	Pourcentage de temps			
	Dans la fenêtre	Au-dessus de la limite	En-dessous de la limite	p-value
[2.5-4]	74% [48-100]	19.3% [0-36]	5.6% [0-33]	<0.001
[1.8-3.2]	85.6% [36-98]	6.8% [0-31]	4.6% [0-62]	0.19
[1.5-2.5]	89% [57-100]	8.2% [0-39]	0% [0-23]	<0.001
Total	81.4% [36-100]	9.5% [0-39]	3.6 [0-62]	<0.001

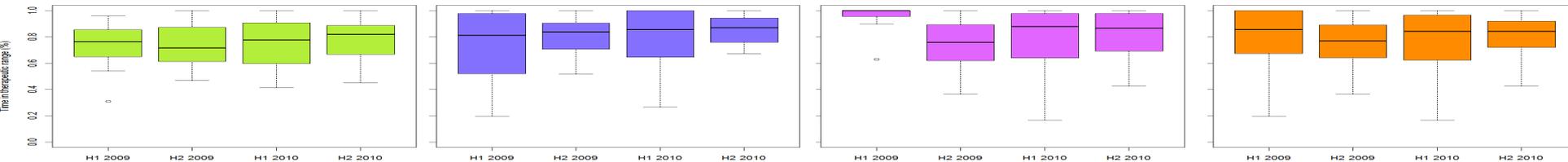
Stabilité du TTR tout au long de l'étude, quelle que soit la génétique:

INR [2.5-4]

INR [1.8-3.2]

INR [1.5-2.5]

Tous les patients



# Identification de facteurs influençant la réponse aux AVK chez l'enfant

## Facteurs non génétiques

Taille,  
Age, sexe, IMC

Etat physiologique  
Comorbidités

Interactions  
médicamenteuses

Alimentation

## Facteurs génétiques

Métabolisme hépatique  
*CYP2C9*

Réponse au traitement AVK

Cible pharmacologique  
*VKORC1*

Observance  
...ETP

# Maladie de Kawasaki

Reco 2017...

**Critères cliniques majeurs associés à une fièvre de plus de 5 jours et une irritabilité quasi-constante d'apparition brutale**

Conjonctivite bilatérale tubaire non purulente  
 Atteinte muqueuse : pharyngite, chéilite, langue framboisée, stomatite  
 Exanthème polymorphe  
 Atteinte des extrémités : érythème des paumes des mains et/ou des plantes des pieds, œdème palmo-plantaire, desquamation palmo-plantaire secondaire en « doigt de gant »  
 Atteinte unilatérale des ganglions cervicaux, de plus de 1.5 cm de diamètre, ferme

**Critères cliniques supplémentaires**

**Cardiovasculaires** : myocardite, péricardite, état de choc, fuites valvulaires, anomalie coronaire, anévrismes extra-cardiaques de taille moyenne (vaisseaux du cou, artères rénales, spléniques, hépatiques, pancréatiques, génitales), gangrène, dilatation du cœur aortique  
**Digestifs et urinaires** : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, hydrocholécyste, dysfonction hépatique, iclère, pancréatite, uréthérite/aalite, hydrocèle  
**Respiratoires** : toux, infiltrat péribronchique et interstitiel, nodules pulmonaires  
**Neuro-méningés** : troubles de la conscience avec irritabilité extrême, méningite aseptique, paralysie faciale, hypoacousie  
**Articulaires** : arthrite, arthralgies (hyperleucocytose du liquide synovial)  
**Autres** : uvéite, érythème au niveau de la cicatrice de BCG, desquamation du siège, priégnon rétropharyngé

**Exclusion des diagnostics différentiels**

Origine virale : Adenovirus, entérovirus, EBV, rougeole  
 Scarlatine  
 Syndrome d'épidémie staphylococcique  
 Syndrome du choc toxique  
 Adénopathie bactérienne  
 Hypersensibilité aux médicaments  
 Syndrome de Steven-Johnson  
 Polyarthrite juvénile  
 Lèptoseptose

**Score de Kobayashi (risque élevé si le score est  $\geq 5$ )**

Age inférieur ou égal à 1 an (1 point)  
 Traitement dans les 4 premiers jours de fièvre (2 points)  
 Hyponatrémie : inférieure à 130 mmol/l (2 points)  
 Plus de 80% de polymorphonucléaires neutrophiles (2 points)  
 Plaquettes  $\leq 300 \times 10^9/l$  (1 point)  
 ASAT  $\geq 100 U/l$  (1 point)  
 CRP  $\geq 100 \text{ mg/l}$  (1 point)

**Formes incomplètes**

Fièvre de plus de 5 jours et 2 ou 3 critères cliniques (encadré vert et orange) ou fièvre de plus de 7 jours sans cause retrouvée (enfants  $\leq 6 \text{ mois}+++$ )

Faire un bilan biologique

CRP  $< 30 \text{ mg/l}$  et VS  $< 40 \text{ mm/h}$

CRP  $\geq 30 \text{ mg/l}$  et/ou VS  $\geq 40 \text{ mm/h}$

Réexaminer et contrôler le bilan biologique si la fièvre persiste  
 Echocardiographie en cas desquamation en doigt de gant typique

Au moins 3 critères biologiques ou plus  
 Anémie pour l'âge  
 Plaquettes  $\geq 450 \text{ 000/mm}^3$   
 Albumine  $\leq 30 \text{ g/l}$   
 ALAT augmentée  
 Globules blancs  $\geq 15 \text{ 000/mm}^3$   
 ECBU  $\geq 10$  globules blancs/champ  
 Ou  
 Echocardiographie positive

Traiter

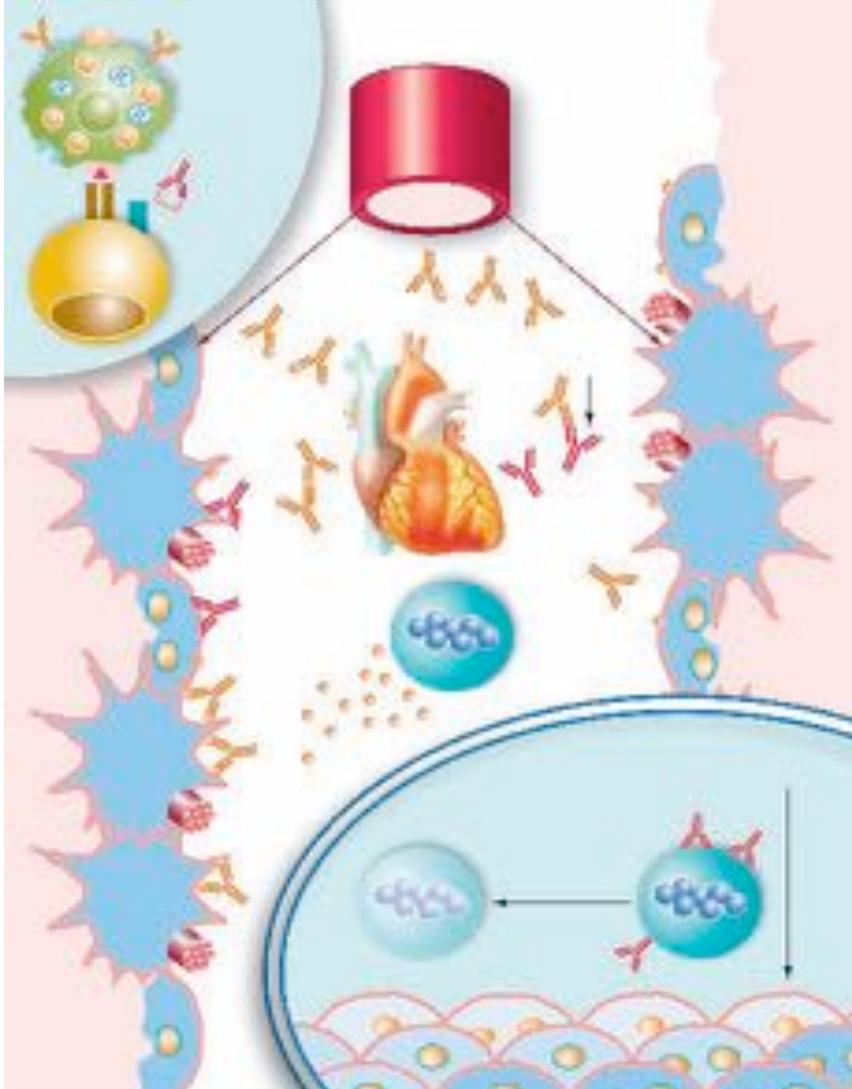
**Echocardiographie positive:**

Zscore IVA ou CD  $\geq 2.5$   
 ou Anévrisme coronaire (Zscore  $\geq 2.5$ )  
 ou plus de 3 critères  
 - dysfonction ventriculaire gauche  
 - fuite mitrale  
 - épanchement péricardique  
 - Zscore IVA ou CD compris entre 2 et 2.5

**Description coronaire**

Aucune atteinte coronaire : Zscore  $< 2$   
 Dilatation coronaire :  $2 \leq \text{Zscore} < 2.5$   
 Anévrisme coronaire de petite taille :  $2.5 \leq \text{Zscore} < 5$   
 Anévrisme coronaire de taille moyenne :  $5 \leq \text{Zscore} < 10$  et valeur absolue  $< 8 \text{ mm}$   
 Anévrisme coronaire géant : Zscore  $\geq 10$  ou valeur absolue  $\geq 8 \text{ mm}$

# Mécanismes d'action des IgIV



Inhibition de l'activation  
- monocytes/macrophages  
- cellules endoth coron.

Modulation cytokines

Neutralisation de toxines

Inhibition de la prolifération et  
induction de l'apoptose des cellules  
endothéliales

Induction de l'apoptose des PNN

La dose d'IgIV est de 2 g/kg en perfusion lente sur 12h en 1 fois.

Ce sont des produits dérivés du sang

En association avec l'aspirine à la dose de 30 à 100mg/kg/j répartie en 3-4 prises jusqu'à régression de la fièvre

En cas de complications coronaires (anévrisme ou dilatation), le traitement AAP par l'aspirine (50 mg/j ou 100 mg/j) est maintenu au moins jusqu'au contrôle coronaire fait 1 an après le début de la maladie

En cas de croissance très rapide des anévrismes, on peut débiter une AC° par HBPM, qui sera arrêtée si Z-score < 10 ou taille < 8 mm (Reco 2017)

En cas d'anévrismes ou de dilatation des branches coronaires avec Z score  $\geq 10$  ou  $\geq 8$ mm, un traitement anticoagulant par Héparine est donné et relayé par un traitement AVK jusqu'au contrôle coronaire fait 1 an après le début de la maladie. L'INR cible est de 2-3.

# Traitement associé

- **Forme résistante (fièvre 36h après la fin des IGIV)**
  - **Deuxième dose IGIV (classe IIa)**
- Discussion entre spécialistes pour les corticoïdes (Pas d'étude randomisée dans des populations non japonaises) soit reco classe IIb
  - Enfants de moins de un an
  - Inflammation majeure (CRP, dysf° hépatique, hypoalb, anémie)
  - Etat de choc
  - Anévrismes coronaires ou périphériques initiaux
  - Score de risque élevé tel qu'un score de Kobayashi sup ou égal à 5

## Si on pose l'indication de corticoïdes

Prednisone ou prednisolone (CORTANCYL ou SOLUPRED) PO ou IV si PO impossible à la dose de 2 MKG pendant 2 semaines puis décroissance sur la 3ème semaine puis arrêt.

### Si gravité particulière

Bolus de Solumedrol 15 mg/kg/j IV pendant 3 jours puis relai par Prednisone ou prednisolone (CORTANCYL ou SOLUPRED) PO à la dose de 2 MKG pendant 10 jours (2 semaines au total avec les bolus) puis décroissance sur la 3ème semaine puis arrêt.

DANS TOUS CES CAS, il faut associer une protection gastrique INEXIUM PO à 2 MKJ

**Les autres alternatives d'hyperspécialiste: anti-TNF $\alpha$  (Infliximab), Ciclosporine, Etanercept...**

# HTAP

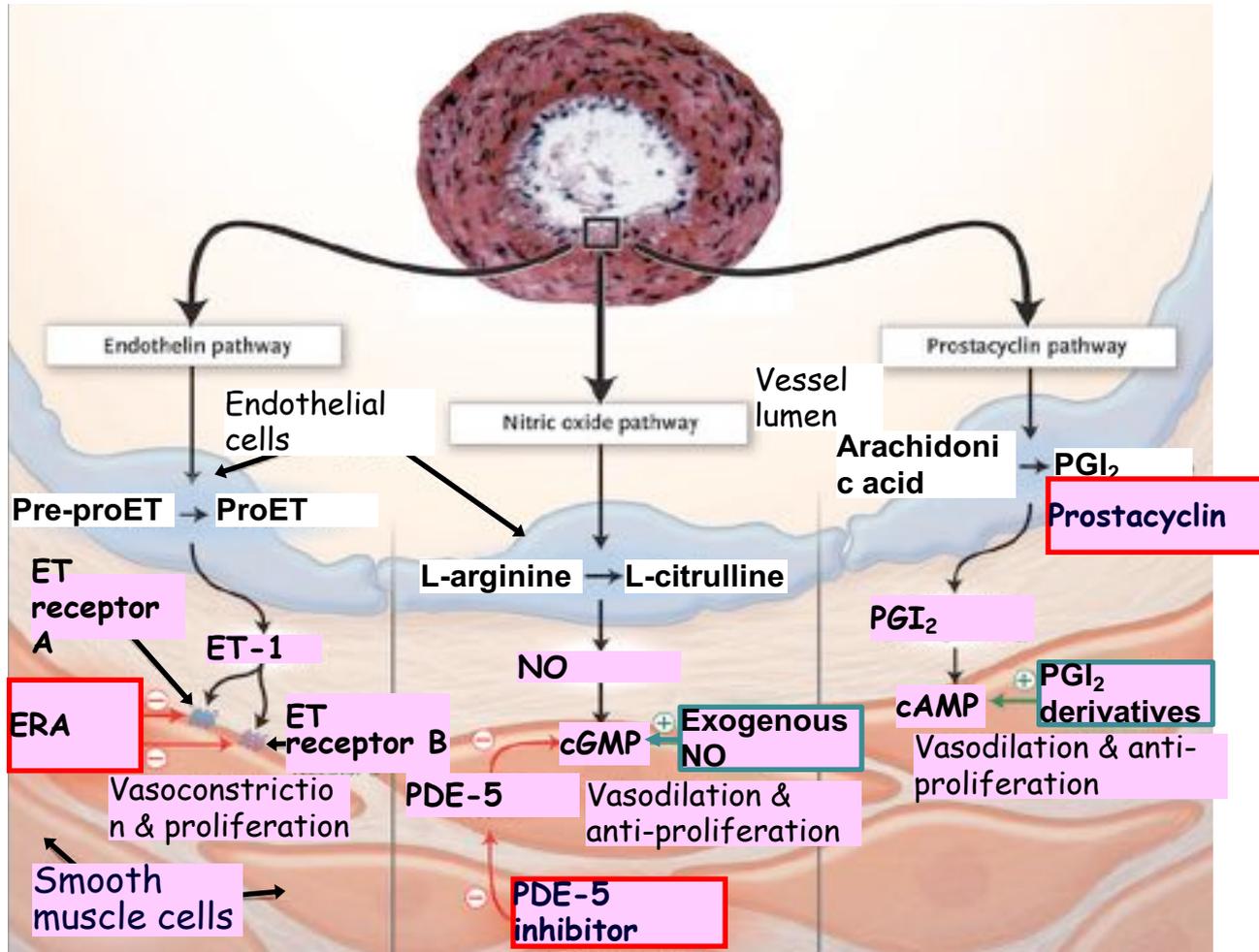
On ne peut pas prescrire des médicaments contre HTAP sans avoir fait un cathétérisme cardiaque

Aucune évaluation chez le nourrisson de moins de 2 ans  
Ce sont des médicaments toxiques surtout le Bosentan et Sildenafil

Monoxyde d'azote

Le NO peut être prescrit en salle pour traiter une HTAP aiguë ou bien pour tester par échocardiographie la réactivité vasculaire pulmonaire

# Pharmacologie et HTAP



## 3 voies pharmacologiques

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERA): inhibe la vasoconstriction et la prolifération
- Inhibiteur des phosphodiéstérases de type 5 (PDE-5 inh): inhibe la vasoconstriction et la prolifération
- Analogues de la prostacyclines: active le vasodilatation et empêche la prolifération

# HTAP = Avis spécialisé

**Nifédipine (ADALATE CHRONO 30LP®)**: inhibiteur calcique à donner en LP uniquement

**Bosentan (TRACLEER®)**: antagonistes des récepteurs de l'endothéline en délivrance hospitalière

**Sildénafil (REVATIO®)**: Inhibiteur des phosphodiésterases de type 5 en délivrance hospitalière

**REMODULIN®**: analogue de la prostacycline en sous-cutané

**FLOLAN® ou VELITRI®**: analogue de la prostacycline en IVSE sur KTC (2 changements de cassette/24h ou 1 changement de cassette/24h)

Chirurgie de Potts

Transplantation pulmonaire ou cœur-poumons...

Le rythme

# Anti-arythmiques : les règles d'or

Aucun médicament anti-arythmique par voie intra-veineuse n'est autorisé en dehors de la présence d'un cardiopédiatre rythmologue

Seuls la Striadyne ou le Krenosin peuvent être utilisés pour réduire une tachycardie supra-ventriculaire en dehors de la présence d'un cardiopédiatre rythmologue en respectant les précautions d'emploi

## Pharmacocinétique

---

- Délai d'action : 10 secondes.
- Durée d'action : 1 à 2 minutes au maximum.
- Demi-vie : 10 secondes.
- Métabolisé par les érythrocytes et les cellules endothéliales vasculaires.

# L'adénosine triphosphate -Krenosin

Elle est utilisée pour bloquer la conduction auriculo-ventriculaire de façon brève

Elle est utilisée pour

- la réduction médicamenteuse des tachycardies jonctionnelles ou par réentrée après échec des manoeuvres vagales
- démasquer une tachycardie atriale en dégradant la conduction auriculo-ventriculaire
- faire le diagnostic différentiel entre tachycardie supra-ventriculaire ou ventriculaire en démasquant la relation entre le nombre de QRS et le nombre d'ondes P ( $P > QRS$  = Tachycardie atriale /  $P < QRS$  = Tachycardie ventriculaire ou hissienne)

Effets secondaires= équivalent d'un malaise vagal

Flush et rougeur diffuse

Nausées

Sensation de malaise intense

Bradycardie (injecter l'ATROPINE)

Ils cèdent très rapidement car la demi-vie de la Striadyne est très courte (quelques secondes)

# Krenosin (Ampoules de 6 mg/2mL)

## Précautions d'emploi

L'estomac doit être vide ou vidé

La perfusion doit être vérifiée pour permettre une injection IV flash

A injecter pur selon la dose prescrite

La seringue contenant la Krenosin ne doit contenir que la dose à administrer

Une purge de 5 ml de sérum physiologique ou Glucosé à 5% doit être prête

Une seringue d'Atropine doit être préparée dans le plateau

Atropine 20 $\gamma$ /kg en IVD (1 ml=0.25mg = 250 $\gamma$  + 9mlG5 pour faire 1ml=25 $\gamma$ )

Chez les grands enfants (>3 ans), une prémédication par une benzodiazépine peut être administrée avant l'injection de Krenosin

Hypnovel : 50-100  $\gamma$ /kg en IVD chez le plus grand

# Krenosin en pratique

L'appareil d'ECG doit être branché pour enregistrer la réduction

Posologie et modalités d'administration

Le médecin est dans la chambre de l'enfant et le chariot d'urgence à proximité

L'ensemble du matériel de réanimation est vérifié avant l'injection.

La première dose IV flash est de **0,3 mg/kg**

Cette injection peut être renouvelée en cas d'échec et la dose augmentée à **0,5 mg/kg** IV flash

SI ECHEC de deux injections, pas d'indication à répéter

Pendant l'injection, un tracé ECG est enregistré et on note en haut de l'ECG le moment de l'injection de Krenosin

# Shunt

Contrer le surcroît de dépense énergétique (130%) INDISPENSABLE

- Augmenter l'apport calorique en donnant des calories (gras et sucre)
- Lait enrichi, infatrini...

Augmenter la viscosité du sang pour diminuer le shunt

- Fer (Ferrostrane) ou transfusion
  - Avant 6 mois: 1 à 2 càc par jour
  - De 6 mois à 2 ans 1/2: 2 à 3 càc par jour
  - De 2 ans  $\frac{1}{2}$  à 6 ans: 3 à 4 càc par jour
  - De 6 ans à 10 ans: 4 à 5 càc par jour

Associations possibles mais non obligatoire

- Furosémide (Lasilix) +/- Spironolactone (Aldactone)

Limiter les infections intercurrentes (vaccination optimale +/- Synagis)  
Pas d'indication à la Digoxine!

# HTA

## LOXEN Nicardipine

per os : 0,3 à 3 mg/kg/j

perfusion continue : 0,5 à 10 mcg/kg/mn

EII : HypoTA, céphalées, œdèmes, tachycardie

Surdosage : gluconate de calcium

Mais surtout appelez les néphrologues

# Primum non nocere



[www.carpedemm3c.com](http://www.carpedemm3c.com)

Mise à jour régulière des protocoles  
Téléchargeable sans code