

MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

Fournier Emmanuelle

DIU réanimation des Cardiopathies
congénitales

Health Policy Report

TESTING MEDICATIONS
IN CHILDREN

ROBERT STEINBROOK, M.D.

Neither the pediatric exclusivity provision nor FDA regulations provide incentives to study off-patent medications. According to the FDA, notable medications likely to remain unstudied include older antibiotics and older medications used for life-threatening conditions, such as amphotericin and dopamine.⁴⁵

NEJM 2002

Majorité des traitements utilisés hors AMM en pédiatrie

Principes généraux

- Pharmacocinétique (absorption, distribution, élimination) influencée par
 - Age
 - Type de cardiopathie et statut cardiovasculaire
 - Fonction rénale
 - Fonction hépatique
 - Fonction digestive (morphiniques et vidange gastrique)
 - Traitement(s) associé(s)

PLAN

1) Urgences cardiopédiatriques et Pré-opératoire

- Cardiopathies ducto-dépendantes
- Choc cardiogénique
- TSV

2) Post-opératoire immédiat et court terme

- Relais inotropes
- Relais héparine-anti-coagulants

3) Traitements au long cours

- IC chronique
- HTAP

4) Douleur

Pré-op : PROSTINE®

Indications:

1) Ducto-dépendance :

- perfusion pulmonaire
- perfusion systémique

2) Coarctation aortique :

diminue l'obstacle et donc la post-charge VG

3) TGV :

si mixing atrial insuffisant

Prostine® : précaution emploi

- VVC sur une voie dédiée +++ (pas de bolus)
- VVP possible mais veinite
- Pouvoir ventiler l'enfant si nécessaire
- Ampoule de 1ml=500µg
- Posologie : **0,01-1µg/kg/min**, à adapter selon le tableau clinique (pas d'effet dose dépendant, on-off)

En pratique : 1 ampoule=>100ml :

débit en ml/h ($0,6 \times \text{poids (kg)}$) = $0,05\mu\text{g/kg/min}$

Commencer à $0,025\mu\text{g/kg/min}$ (pas d'apnées)

Ex : 10kg => $0,6 \times 10\text{kg} = 6\text{ml/h} = 0,05\mu\text{g/kg/min}$

Exemples de dilution

- pour $0.0125 \mu\text{g/Kg/min}$, diluer $1/8$ amp dans 50cc de G5%

poids de l'enfant : 2 Kg	débit : 1.2 mL/h
poids de l'enfant : 2.5 Kg	débit : 1.5 mL/h
poids de l'enfant : 3 Kg	débit : 1.8 mL/h
poids de l'enfant : 3.5 Kg	débit : 2.1 mL/h
- pour $0.0250 \mu\text{g/Kg/min}$, diluer $1/4$ amp dans 50cc de G5%

poids de l'enfant : 2 Kg	débit : 1.2 mL/h
poids de l'enfant : 2.5 Kg	débit : 1.5 mL/h
poids de l'enfant : 3 Kg	débit : 1.8 mL/h
poids de l'enfant : 3.5 Kg	débit : 2.1 mL/h

Prostine® : effets secondaires

- **Douleur** : effet secondaire majeur, dose dépendant
=> Perfalgan 15mg/kg/6h : systématique
- **Apnées** : fréquent en début de ttt, si Fdr (préma, pt poids), dose dépendant (quasi systématique si $>0,05\mu\text{g/kg/min}$)
=> Citrate de Caféine : ddc 20mg/kg x1/j puis entretien 5mg/kg/j
- **Oedèmes** : mains et pieds, participe à la douleur
=> Lasilix 1mg/kg/j PO
- **Fièvre** $< 38.5^{\circ}\text{C}$
- Ulcère de stress => Inexium 1mg/kg/j

Prostine® : effets secondaires

- **Si traitement prolongé :**
 - Hyperplasie gastrique muqueuse
 - Hyperostose (appositions périostées)

Hyperplasie gastrique

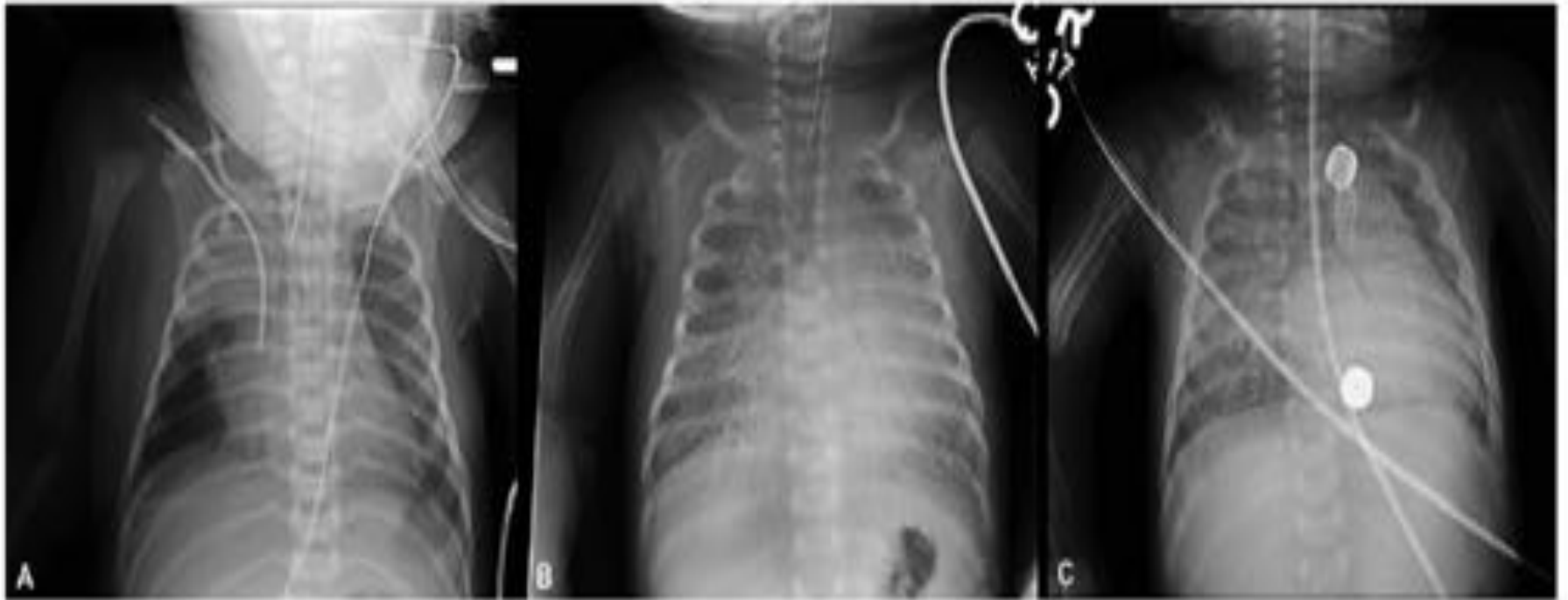


Si $PGE1 > 5j$

- Vomissements possibles
- Réversible

Joshi et al. Pediatr radiol, 2002.

Hyperostose (appositions périostées)



Bénin et réversible

➤ Phosphatases alcalines

Estes et al. J Ped, 2007.

1) Ducto-dép : perfusion pulmonaire

- **Atrésie pulmonaire** :

sans CIV (APSI), avec CIV (APSO 1 et 2), cardiopathie cpxe

- **Sténoses pulmonaires sévères** :

SP critique, T4F sévère, TGV-CIV-SP

!!! Aux effets du shunt:

- hypoQp : augmenter le shunt $G > D$
- hyperQp : diminuer le shunt $G > D$

ETT : Vmax CA : équilibré aux alentours de 2,5-3m/s,
Vmax sur VP 0,6-0,8m/s

1) Ducto-dép : perfusion systémique

- Hypoplasie du cœur gauche
- Interruption de la crosse (IAA, TAC)
- Atrésie aortique avec CIV
- Coarctation aortique avec CA systémique ($AP > AO$)

Posologie:

La plus petite dose efficace

Shunt $D > G$ par le CA

à évaluer selon Q_s

2) Coarctation

- Si mauvaise tolérance de la coarctation (dysfonction VG)
- Si l'on prévoit que la voie gauche ne sera pas suffisante pour assurer le Qs (petit VG, hypoplasie crosse)

Posologie :

Si urgence : commencer à forte doses ($0,1\mu\text{g/Kg/min}$) puis diminuer secondairement

Obj : + petite dose efficace

3) TGV

Si cyanose importante après Rashkind

Signifie que la CIA reste restrictive

Force la perfusion $OD > VD > AO$ en tolérant un hyperQp par le canal ($AO > AP$)

2) Urgence cardiopédiatrique : Choc cardiogénique

- Traitement de la cause
- Traitement symptomatique :

=> **Diurétiques IV :**

Lasilix 1-10mg/kg/j

Surv : poids, natriurèse, iono sg (Na⁺, K⁺, urée, Créat)

=> **Inotropes :**

Milrinone (corotrope) : 0,5-1µg/kg/min

Levosimendan (simdax) : 0,2µg/kg/min

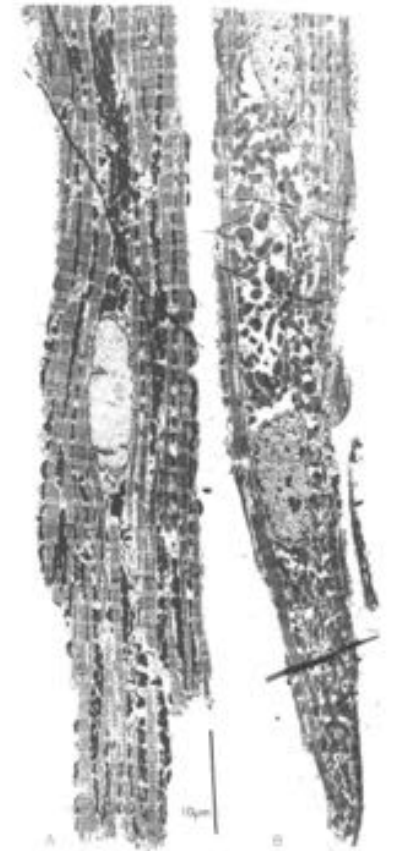
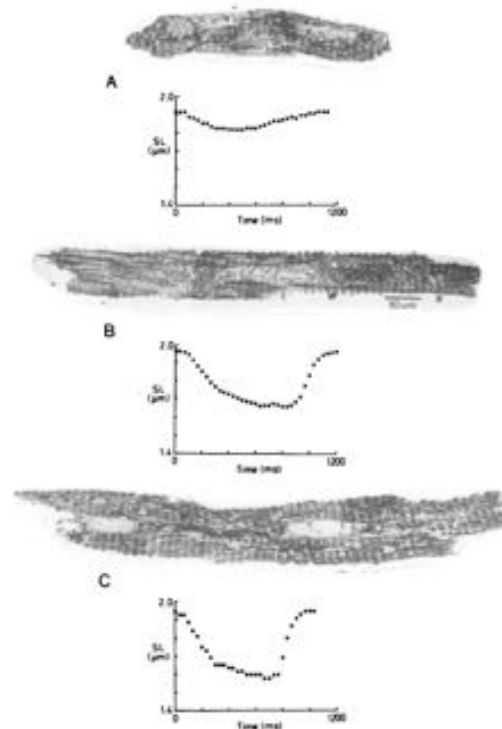
Dobutamine : 5-15µg/kg/min : pas en 1^{ère} int ++, echappement chez nné

=>Ventilation : OF, VNI, IT

Particularités du cœur néonatal

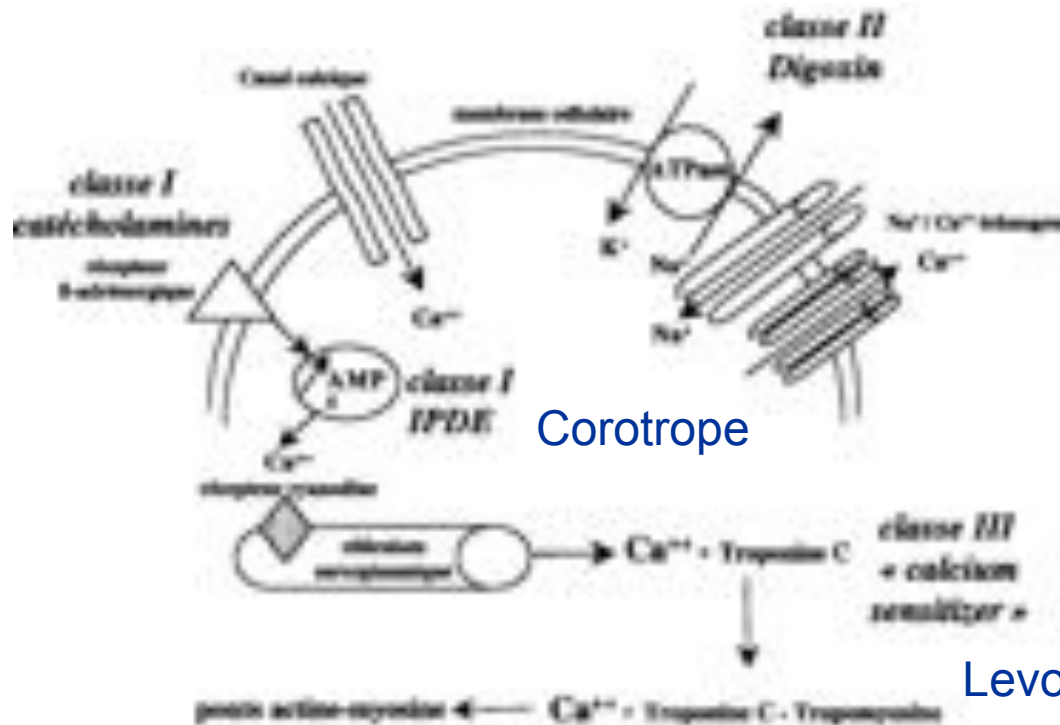
- Myocarde fœtal et néonatal immature
- Fonction diastolique:
 - rigidité passive du myocarde
 - vitesse de relaxation
- Fonction systolique:
 - intensité de contraction
 - vitesse de contraction

- Taille et forme du myocyte : + petit
- Désorganisation appareil contractile (myofibrilles)
- Cytosquelette immature
- Régulation du $[Ca]$ intracytoplasmique:
=> Dépendant du CA extra-cell ++
- Sensibilité myocarde au Ca
- Innervation



Agents inotropes

Dobutamine
Adrénaline

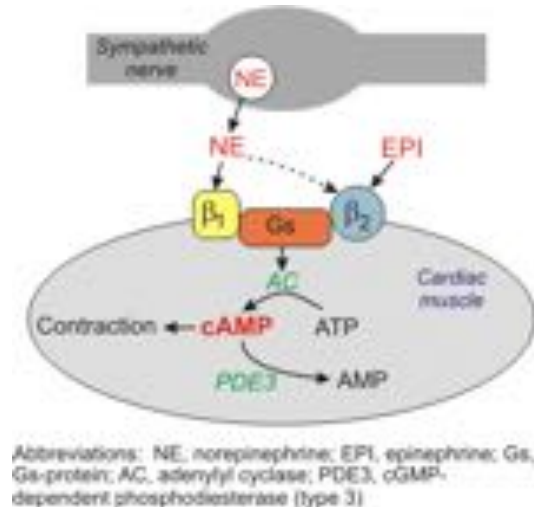


Corotrope

Levosimendan

Catécholamines

- Système **sympathique** (adrénaline)
- Système **parasympathique** (Ach)
- Catécholamines endogènes: adrénaline (épinéphrine), noradrénaline (norépinéphrine), dopamine
- Récepteurs:
 - **α** : vaisseaux périphériques $\Rightarrow$ VasoC artérielle + veineuse
 - **β_1** : myocarde $\Rightarrow$ Inotrope +
 - **β_2** : bronches et vaisseaux périphériques $\Rightarrow$ VasoD, BronchoD
 - **D**: rein et tube digestif $\Rightarrow \nearrow$ DFG



Catécholamines



Agoniste	α	β_1	β_2	D
Adrénaline	+++	+++	++	-
Noradrénaline	+++	+	-	-
Dopamine	+	+++	-	++
Dobutamine	-	+++	+	-
Isoprénaline	-	+++	+++	-

Adrénaline : 0.05-0.1 $\mu\text{g/kg/min}$

Dobutamine : 5-15 $\mu\text{g/kg/min}$

Agents inotropes non catécholaminergiques

- Voie indépendante des récepteurs β
- Substances fonctionnelles en cas de:
 - β -bloquant
 - désensibilisation des récepteurs β (IC chronique, CEC longue,...)

=> Inhibiteur des phosphodiésterases III: **Milrinone**

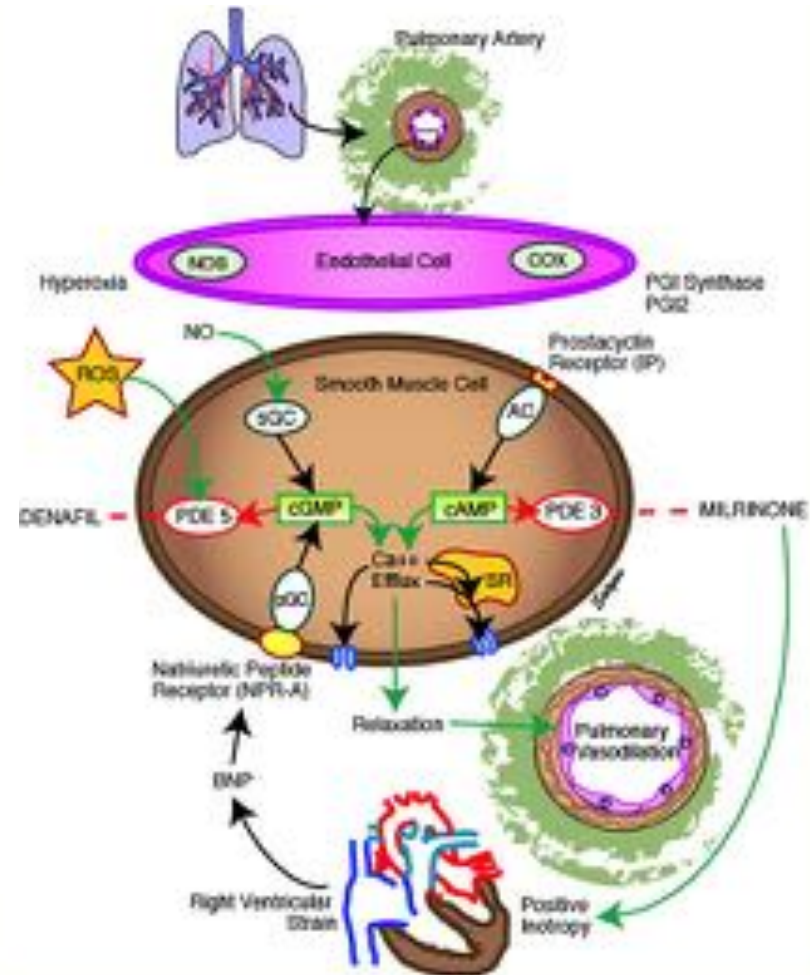
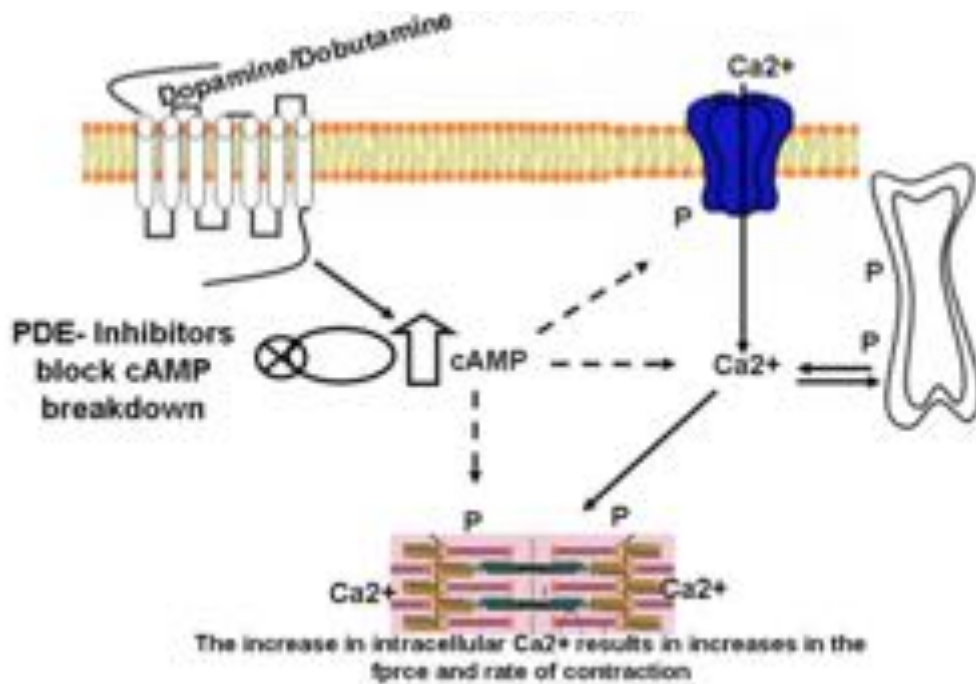
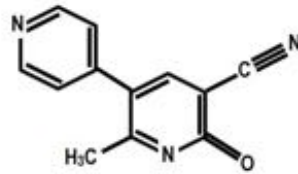
=> Sensibilisateur calcique: **Levosimendan**

Milrinone

- **0,5-1 μ g/kg/min**
- Inhibiteur des PDE
- Inotrope vasodilatateur
- Augmente le DC de 25 à 40%
- Diminue la Pcp de 25 à 40%
- Diminue les résistances périphériques de 15 à 30%
- Facilite la conduction AV
- Poso : **0,5-1 μ g/kg/min**
(en pratique début à 0,5 μ g/kg/min)
- Effets Iir : hypoTA

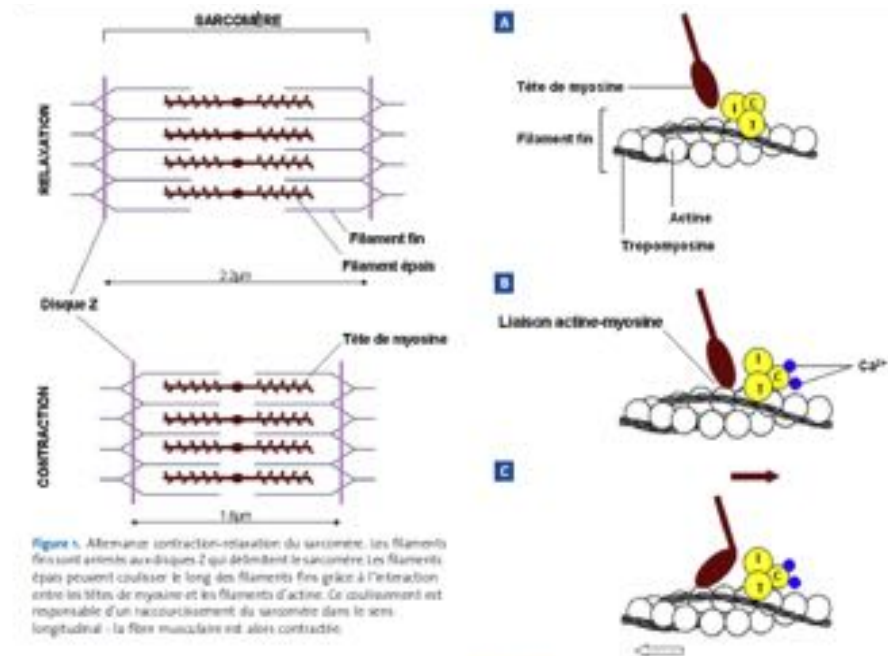
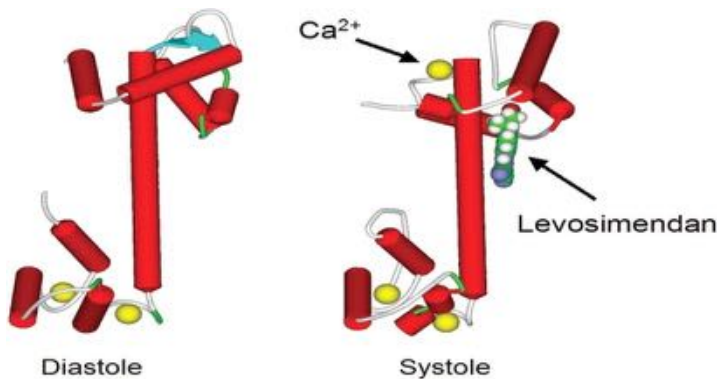


Milrinone



⇒ Inodilatateur

Levosimendan



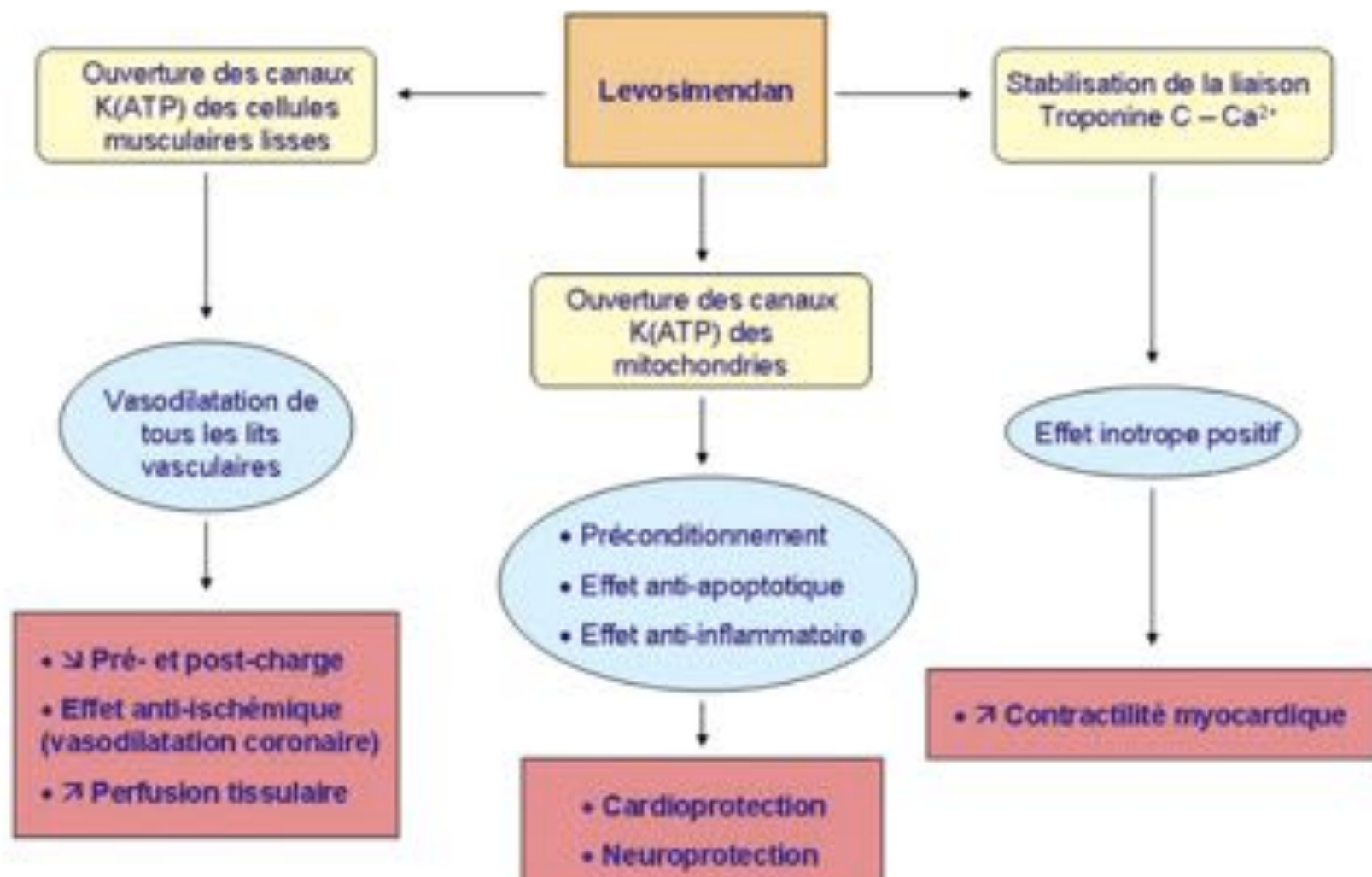
Sensibilise le myofilament au Ca^{2+} (interaction + longue)

Ne modifie pas la concentration intracellulaire de Ca^{2+}

⇒ N'augmente pas la consommation d'énergie du myocarde

Action vasodilatatrice

⇒ **0,2 $\mu\text{g/kg/min}$** sur 24h à répéter tous les 7 à 10 jours



LEVOSIMENDAN

(0.2 µg/kg/min en une injection de 24h)

CHIRURGIE CARDIAQUE

CARDIOPROTECTION INSUFFISANTE

Contexte:

- Cardiopathie hypertrophique
- Anomalie coronaire
- CEC longue
- Défaut de cardioprotection

Prévisible

Administration
préopératoire
(1^{ère} intention)

Constat
postopératoire

Administration
postopératoire
(1^{ère} intention)

BAS DÉBIT CARDIAQUE

Préopératoire

- FEVG < 35%
- Retentissement multi-viscéral

Administration
préopératoire
(1^{ère} intention)

Postopératoire

Au moins 2 critères:

- Lactate > 3 mmol/L ou T^2 > 2 mmol/L
- SVO₂ < 50% (sans shunt)
- T^2 DAVID > 20%
- Diurèse < 1 ml/kg/h
- Index cardiaque < 2.2 L/min/m²

Administration
postopératoire
(2^{ème} intention)

INSUFFISANCE CARDIAQUE (hors chirurgie cardiaque)

ACUTE

- FEVG < 35%
- ou
- Assistance circulatoire

Administration
unique/répétée
(1^{ère} intention)

CHRONIQUE

Insuffisance cardiaque sévère

- FEVG < 35%
- NYHA III ou IV
- Traitement médical optimal

Administrations
itératives
(1^{ère} intention)

Anti-arythmiques

- Striadyne
- Cordarone
- Beta-bloquants
- Sotalol
- Flecaine

STRIADYNE

Ampoule 2ml=20mg, diluer 1mL (10mg) dans 9 mL de sérum phy

Poso : adulte 1 ampoule IVD; enfant **0,5-1mg/kg** IVD

Précautions :

- Vider l'estomac avant l'injection (vomissements+++)
- Enregistrer un ECG pendant l'injection +++
 - au + près du cœur (VVP bras)
- Préparer une purge de 5 mL de G5%
- Préparer **atropine** :

dilution 1ml=0,025mg dans 9 ml de phy à 1ml/kg = 0,02m/kg

Effets secondaires :

- Flush
- Nausées/vomissements
- Sensation de malaise intense
- Bradycardie

CORDARONE

- Exclusivement PO +++, **jamais IV**
- Allonge la durée du PA, ralentissement automatisme sinusal, dépression excitabilité cellules myocardiques
- $\frac{1}{2}$ vie élimination longue : 25-110j
- Indications: TSV (Flutter, TJ, TA), TV monomorphes
- Dose:
 - ddc : 500mg/m²/j pendant 5 jours
 - puis 250mg/m²/j

Surveillance :

- ECG : augmente PR, QT, bradycardie
- Bilan thyroïdien à T0, 1.5 mois et 6 mois
- Photo-sensibilisant
- Pro-arythmique ventriculaire

BB- : AVLOCARDYL

Comprimés à 40 mg

Comprimés à reconstituer pour les
petits

Ampoules 5mL = 5 mg

Indications : TSV récidivantes, Fallot

Posologie :

1 à 4 mg/Kg/j en 3 à 4 prises

Contre-indications :

Asthme

Myasthénie

BAV II/III

Syndrome de Raynaud

Anesthésiques halogénés

En cas de malaise Fallotique :

- Scope avec saturomètre
- Préparer du valium intra-rectal:
(0.5 mg/Kg)
- VVP
- Préparer l'avlocardyl :
Diluer 1mL (1mg) dans 9 mL de
sérum phy
- Pousser la seringue jusqu'à
réapparition du souffle

Surveillance du dextro au décours

Si bradycardie sévère :

Atropine 0.025 mg/Kg SC

Si surdosage : Glucagon IVD

Sectral® (acébutolol)

Comprimés à 200 mg

Solution buvable 1mL = 40 mg

Posologie :

10 à 20 mg/Kg/j en 2 prises

Contre-indications :

Asthme

Myasthénie

BAV II/III

Syndrome de Raynaud

Anesthésiques halogénés

Corgard® (nadolol)

Comprimés à 80 mg

Indications : QT long, TV
catécholergiques

Posologie :

25 à 75 mg/m²/j en une prise

-

Contre-indications :

Asthme

Myasthénie

BAV II/III

Syndrome de Raynaud

Anesthésiques halogénés

Sotalex® (sotalol)

Non sélectif

Indication : TSV

Posologie :

100 à 200 mg/m²/j

Effets IIr:

ECG: Augmente QT, PR, BAV

Flecaine® (flecainide)

Ralentit la conduction à tous les niveaux

Indication : WPW, T atriale

Posologie :

3-7 mg/kg/j

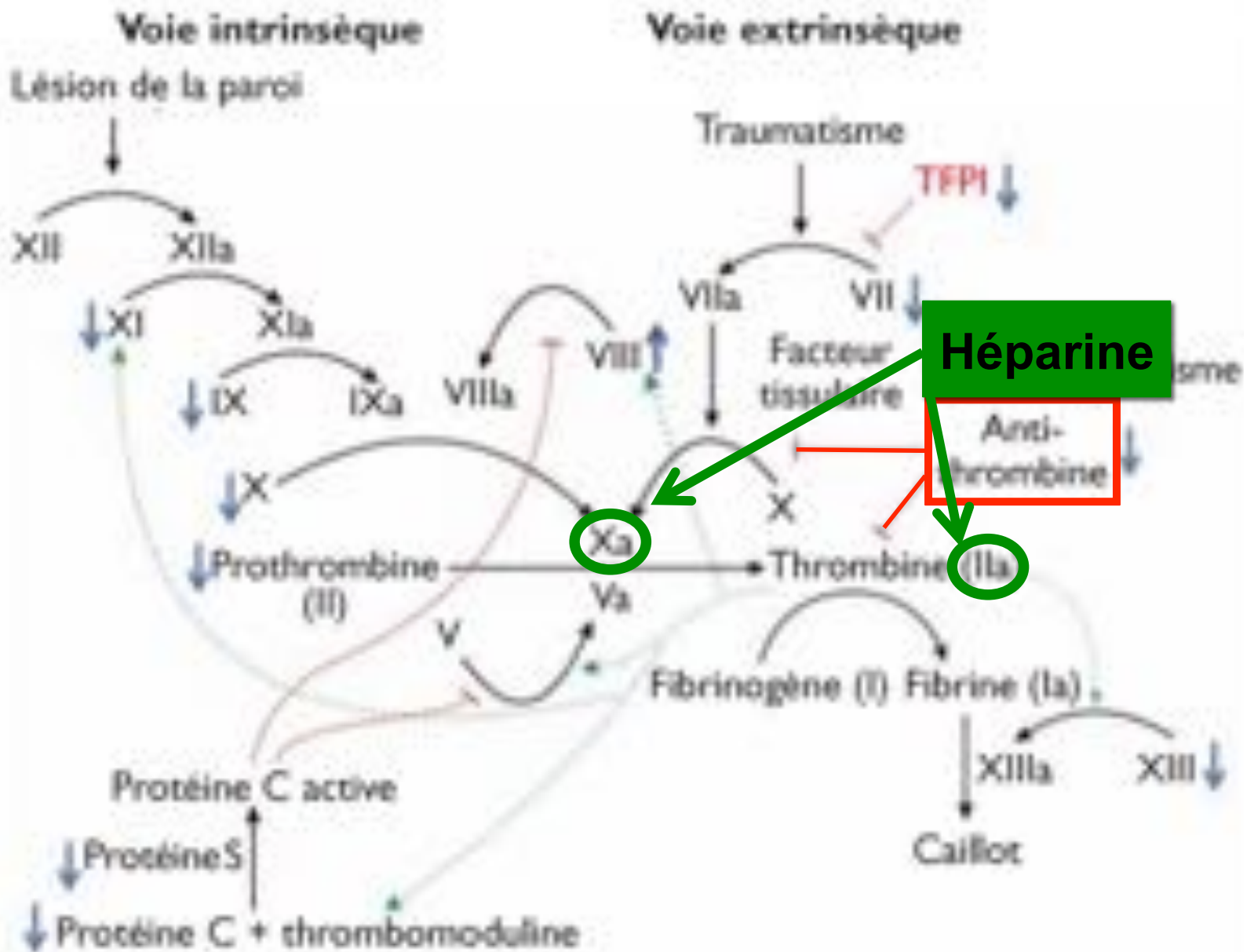
Effets IIr:

ECG: Augmente PR, QRS

Vertiges, troubles visuels, nausées

Post-op immédiat

- Relais Corotrope-Lopril : indiqué si
 - dysfonction VG
 - dysfonction VU de type gauche
 - pas si dysfonction VD ou VU type droit
- Anti-coagulants : Héparine et relais AVK/AAP



HEPARINE

- Inhibe les facteurs IIa et Xa
- Co-facteur de l'AT III
- AT III : inhibe le facteur Xa et la thrombine, nl 80-120% (nné 40-60%)
- HNF : inhibe les facteurs IIa et Xa
- HBPM : pas d'activité anti IIa

HEPARINE

- **Indications post-opératoire:**

- Prothèses valvulaires mécaniques avant relais AVK
- Prothèses valvulaires biologiques avant relais AAP
- DCCP avant relais précoce AAP
- DCPT avant relais précoce AVK/AAP
- Anastomoses systémico-pulmonaires avant relais AAP
- Chirurgie coronaire avant relais AAP

- **Hors contexte chirurgical:**

- Kawasaki et anévrisme coronaire (>6mm)
- Thromboses artérielles et veineuses
- Prévention des thromboses dans les bas débits (CMD)
- Prophylaxie des thrombose dans la FA
- KT centraux

HEPARINE

- CI :
 - ATCD de thrombopénie induite à l'héparine
 - Saignement extériorisé ou non
 - Maladie hémorragique constitutionnelle
 - HTA sévère non contrôlée
 - Toujours vérifier taux AT III
- => Aclotine : 100UI/kg

HEPARINE

- HNF :

Dose curative :

Ddc 100UI/kg : si anticoagulation immédiate nécessaire

Débuter à 15/kg/h, anti-Xa 0,3-0,6

Anti-Xa :

- 4h après la 1^{ère} injection
- 4h après changement de dose
- x1/j quand on a atteint l'objectif
- augmentation de 20% du débit

- HBPM :

Dose curative Lovenox
100UI/kg/12h en SC

Anti-Xa 0,5-1

Anti-Xa :

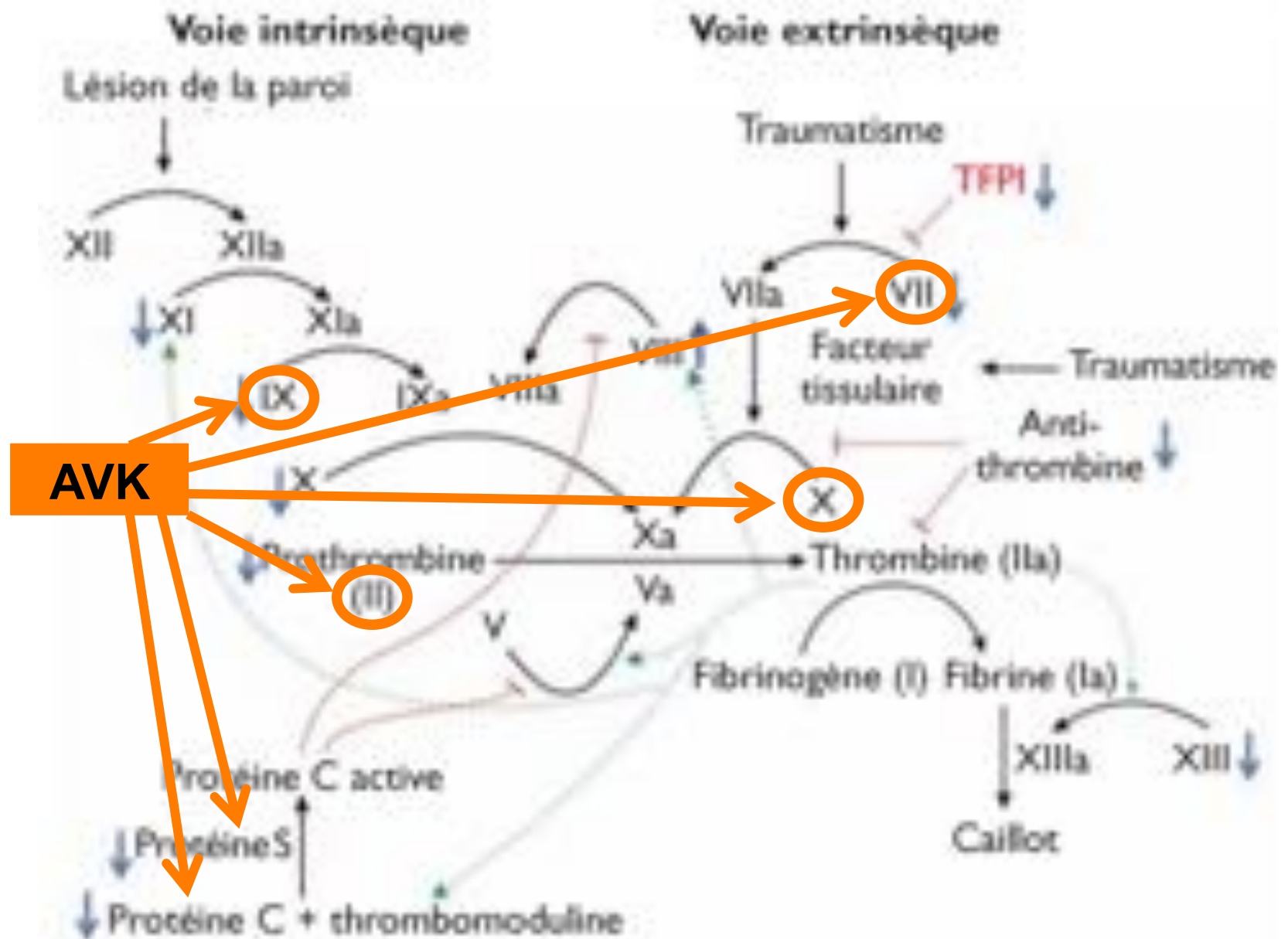
- 4h après la 3^{ème} injection
- augmentation de 20%

Dose préventive :

1 injection s/cut par jour

Thrombopénie induite à l'héparine

- Précoce <5 jours, sans gravité, poursuivre le ttt
- Immuno-allergiques, >6 jours:
 - Thromboses artérielles et veineuses
 - Arrêt du immédiat ttt, relais AVK
 - CI définitive à l'héparine
- Hémorragie:
- Protamine si surdosage



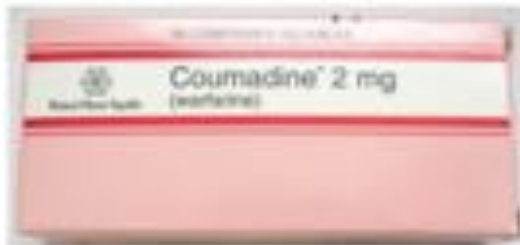
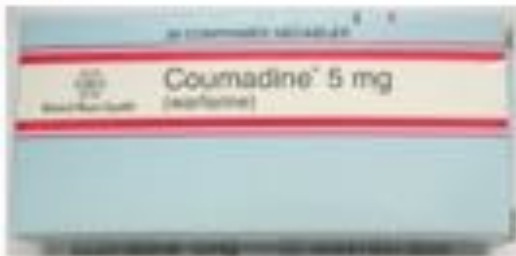
Relais AVK

- Si possible la 1^{ère} semaine
- En post-op dès que :
 - Hémodynamique stable
 - Absence d'épanchement péricardique
- AVK provoquent une chute de la protéine C (potentiellement pro-thrombogène) : intérêt de couvrir par héparine les 4-5 premiers jours
- Ils agissent par inhibition de la vitamine K et entraîne une diminution des facteurs vitamino-K dépendants : II, VII, IX, X

AVK

- Dose le soir (pour adapter la posologie selon INR)
- INR 48h après la 1^{ère} prise et après chaque modification posologique
- Si relais héparine-AVK: INR tous les jours
- Si stabilité : x1/semaine
- Variabilité aux AVK : individuelle/temporelle

Coumadine® (Warfarine)
Comprimés à 2 et à 5 mg
(sécables en 2)



Posologie : **0,2mg/kg/j**

Préviscan® (Fluindione)
Comprimés à 20 mg
(sécables en 4)



Posologie :

- < 3 ans : $\frac{1}{2}$ à 1cp/j
- >3 ans : $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ cp/j

Zones thérapeutiques exprimées en INR selon l'indication du traitement AVK

INDICATIONS	INR
Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires Prévention des embolies systémiques en cas de: - Prothèse valvulaire tissulaire - Fibrillation auriculaire - Infarctus aigu du myocarde - Cardiopathie valvulaire - Cardiomyopathie dilatée hypokinétique - Prévention de thrombose dans les DCPT - Prothèse valvulaire aortique Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique)	2-3
Prothèse valvulaire mécanique mitrale (ou VAV systémique) Embolies systémiques récurrentes Anévrismes coronaires de la maladie de Kawasaki	2,5-3,5

DCPT et anticoagulation

Indication à un ttt par AAP ou AVK, diminuent l'incidence d'évènements thrombo-emboliques

Pas de différence entre AVK et AAP

=> Protocoles selon service

Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis.

Heart. 2015 Nov;101(21):1731-7.

Médicaments qui potentialisent les AVK : risques hémorragiques

1-) Carence induite en vitamine K

- par modification de la flore intestinale (Antibiotiques à large spectre)
- par diminution de sa résorption notamment par la cholestyramine
- par les huiles minérales en grande quantité comme l'huile de paraffine

2-) Par défixation protéique

- phénylbutazone et ses dérivés
- hypocholestérolémiant type clofibrate et dérivés
- acide acétyl-salicylique
- sulfamides hypoglycémiant

3-) Par inhibition du catabolisme hépatique

- chloramphénicol
- cimétidine
- allopurinol
- miconazole-DAKTARIN®

4-) Par inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X

- salicylés
- quinine, quinidine et dérivés

Médicaments qui inhibent les AVK

- 1- Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation
 - corticoïdes
 - œstroprogestatifs
- 2- Induction enzymatique (après deux semaines d'association)
 - barbituriques
 - carbamazépine
 - méprobamate
 - griséofuline
 - rifampicine
- 3- Par baisse de la résorption digestive
 - anti-acides, laxatifs et cholestyramine.

Education du patient et sa famille

Port d'un carnet d'anticoagulation (disponible dans toutes les salles du service et en consultation) mentionnant:

- le traitement par AVK
- la posologie prévue à la sortie
- le motif du traitement
- le dernier INR
- le groupe sanguin (avoir sa carte de groupe sanguin Rh sur soi)
- le nom et les coordonnées du cardiopédiatre traitant (téléphone du secrétariat)
- Respect du rythme des contrôles
- Compliance thérapeutique stricte
- Interdiction:
 - de tout médicament sans avis médical (notamment Aspirine)
 - de toute IM, ponction
 - de tout sport violent

Education du patient et sa famille

Un carnet doit impérativement être remis dument complété aux parents avant la sortie et son utilisation expliquée. Pour les enfants déjà sous AVK à l'admission, ce carnet doit être demandé à l'entrée. Si l'enfant n'en dispose pas, faire un nouveau carnet

Interroger chaque jour sur l'INR cible

Coller un autocollant sur le carnet de santé



Point of care monitoring of oral anticoagulation therapy in children. Comparison of the coaguCHECK XS system with venous INR using an international reference thromboplastin preparation (rTF/95).

Greenway A et Al. Thromb Haemost. 2009.

Roche, Hemosense

Surdosage en AVK

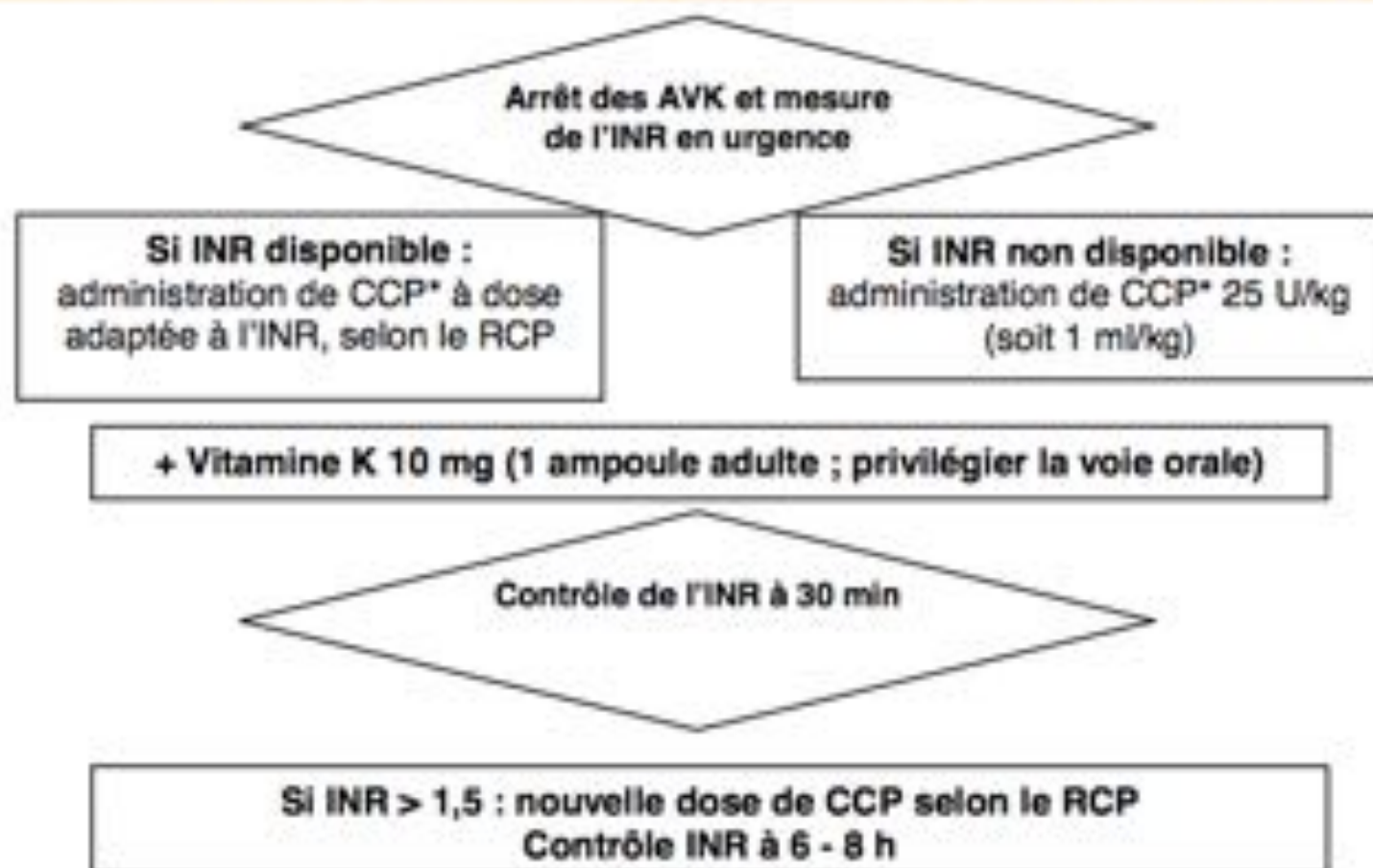
SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

- **Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.**
- **Préférer l'hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K	X
$4 \leq \text{INR} < 6$	▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K	
$6 \leq \text{INR} < 10$	▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▶ Saut d'une prise ▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	▶ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- **Contrôler l'INR le lendemain.** Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (objectif : INR < 1,5)



Anti-agrégants plaquettaires

- Mode d'action: inhibe la cyclo-oxygénase cox-1 et diminue le thromboxane A2 (pro-agrégant). Effet irréversible sur la plaquette
- Indications:
 - Blalock
 - Prothèses VD-AP valvées ou non, aortiques
 - Atteinte coronaires : kawasaki, sténoses coronaires
 - Stents vasculaires : 6 mois
 - Prothèses CIA CIV : 6 mois
- Aspirine: posologie
 - < 1an : 50mg/j
 - > 1an : 100mg/j
- Stenting du CA : Plavix (clopidogrel) en plus de l'aspirine, 1mg/kg/j

Anticoagulants: pourquoi des nouveaux?

► Héparines

- Voie parentérale (1 à 3 fois par jour)
- Surveillance biologique (HNF)
- Risque: TIH, ostéoporose
- Utilisation à long terme?

► AVK

- Index thérapeutique étroit
- Surveillance biologique rapprochée
- Risque hémorragique
- Interactions médicamenteuses
- Action retardée

Nouveaux anticoagulants

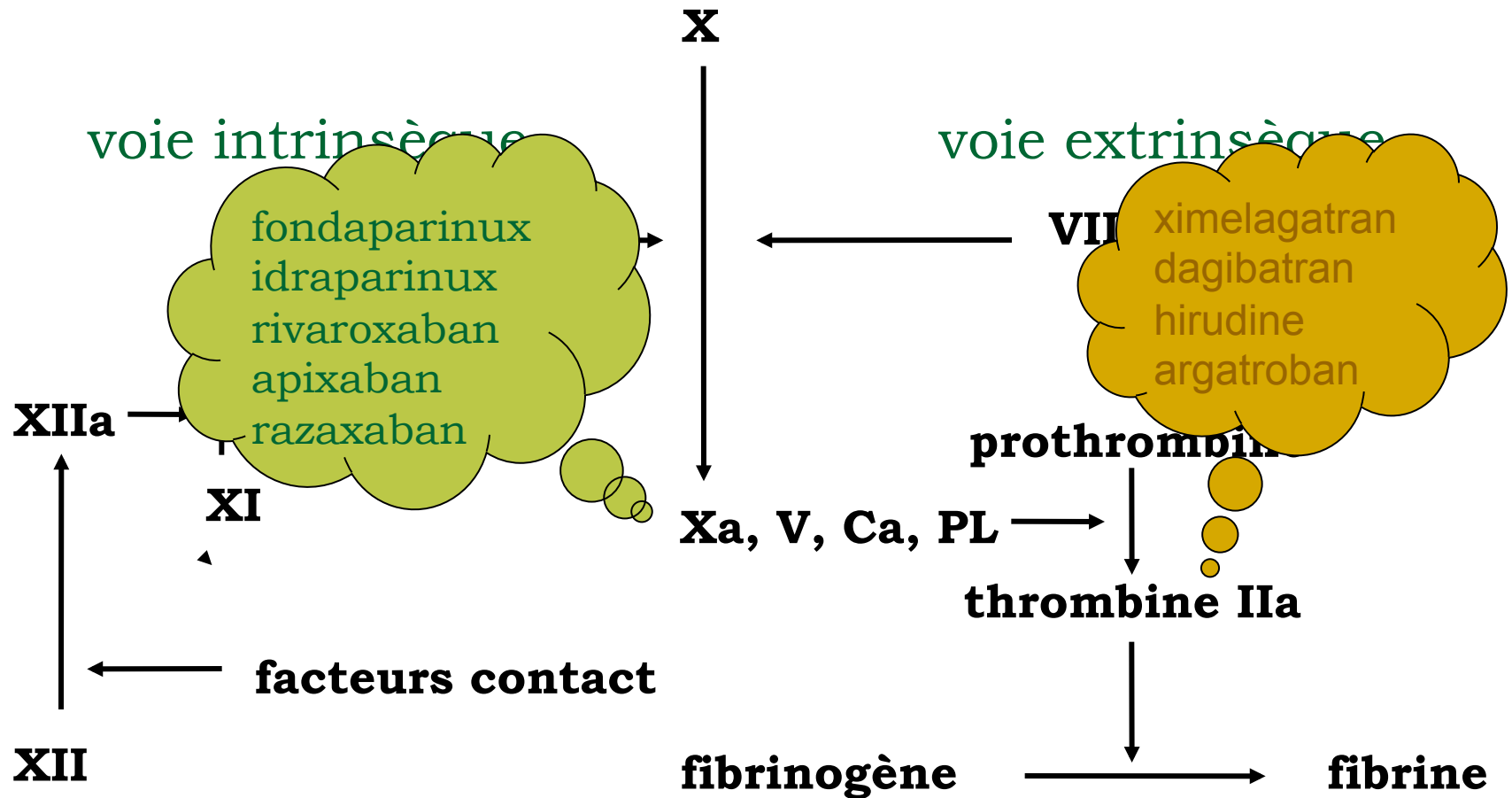
▶ Inhibiteurs du facteur Xa

- Indirects (via AT)
 - Fondaparinux
 - Idraparinux
- Directs
 - Rivaroxaban (Xarelto®)
 - Apixaban (Eliquis®)
 - Edoxaban (Lixiana®)

▶ Inhibiteurs de thrombine

- Indirects ?
- Directs
 - Dagibatran (Pradaxa®)
 - Hirudine
 - Argatroban (Novastan®)
 - ...

Nouveaux anticoagulants



Nouveaux anticoagulants

- Moins contraignants?
- Plus fiables?
- Moins « dangereux »?

Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT

John G.F. Cleland, Alison P. Coletta*, Ashraf Yassin, Laszlo Buga, Azam Torabi, and Andrew L. Clark

quently underused in clinical practice. Dabigatran is an orally active direct thrombin inhibitor, which unlike warfarin does not require regular monitoring.

The RELY study randomized 18 113 patients with atrial fibrillation and at least one risk factor for stroke, based on CHADS₂ score, to either dabigatran 150 mg b.i.d., dabigatran 110 mg b.i.d., or warfarin titrated to an INR of 2–3. The dose of dabigatran was administered double-blind, but warfarin treatment was open label. The study was designed to evaluate whether either dose of dabigatran was non-inferior to warfarin.² The primary endpoint was a composite of stroke or systemic embolism.

Dabigatran - PRADAXA®

- Inhibiteur oral de la thrombine libre et liée à la fibrine.
- Pharmacologie
 - Mauvaise bio disponibilité (8%)
 - Pic plasmatique 2 h après la prise.
 - Demi vie : 15 heures
 - Élimination rénale

Dabigatran – PRADAXA®

- RE-NOVATE – phase III :
 - Non infériorité Hémorragie : NS
- RE-MOBILIZE –phase III :
 - Échec. Infériorité sur le critère MTEV / Mortalité
 - Hémorragie : NS
- Méta – analyse des 3 grands essais :
 - Conclusion d'efficacité et de risque équivalent pour les doses de 220 mg. Infériorité pour la dose de 150 mg.
 - **AMM** en Europe en prévention orthopédique obtenue
- 3 études de phase III en cours pour :
 - FA, vs warfarine
 - Tt de l'EP aigue, vs warfarine
 - Prévention secondaire de l'EP, vs warfarine

Rivaroxaban – XARELTO®

- Inhibiteur oral direct du F Xa
- Pharmacologie
 - Bonne bio disponibilité (80%). 1prise / j
 - Pic plasmatique : 2 heures
 - Demi vie : 5 à 12 heures (fonction de l'age)
 - Élimination : 1/3 rénale, 2/3 hépatique

Rivaroxaban – XARELTO

- 4 études de phase III (RECORD) : Supériorité sur l'incidence TVP/EP/Mortalité très significative vs Enoxaparine en orthopédie, pas de différence de toxicité hémorragique
- En cours : Traitement de la TVP, de l'EP aiguë vs Enoxaparine, Prévention de l'EP vs AVK, prévention MTEV en médecine, AC/FA, SCA.

4) Traitements au long cours

- IC chronique:
 - Diurétiques
 - Vasodilatateurs (IEC)
 - Beta-bloquants
 - levosimendan
- HTAP

IC chronique

Guidelines : ISHLT, AEPC, PACES

Revue de la littérature sur les traitements
de l'IC de l'enfant
Sept 2014

The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary

Richard Kirk, MA, FRCP, FRCPCH,^a Anne I. Dipchand, MD, FRCP,^b
David N. Rosenthal, MD,^c Linda Addonizio, MD,^d Michael Burch, MD,^e
Maryanne Chrisant, MD,^f Anne Dubin, MD,^c Melanie Everitt, MD,^g
Robert Gajarski, MD,^h Luc Mertens, MD,^b Shelley Miyamoto, MD,ⁱ
David Morales, MD,^j Elfriede Pahl, MD,^k Robert Shaddy, MD,^l
Jeffrey Towbin, MD,^j and Robert Weintraub, MD^m

« It is recognized that the evidence base for many of the
recommendations is **Level C** due to the lack of trials in children. »

Dysfonction systolique

- **Diurétiques** : si rétention hydro-sodée et dysfonction ventriculaire, **Classe I C**

- **IEC** :

traitement de la **dysfonction VG symptomatique** : **classe I B**

=> à débiter à faibles doses, devrait être utilisé en routine

traitement de la dysfonction **VG asymptomatique** : **classe IIa B**

VU : pas en routine mais à considérer si régurgitation valve systémique ou dysfonction VU : **Classe IIb B**

pas de preuve d'efficacité dans les VD systémique

- **Beta-bloquants** :

=> ttt dysfonction systolique VG ou VU de type gauche chez enfant

symptomatique : **classe IIa B**

=> ttt dysfonction systolique VG chez enfant asymptomatique : **classe IIa B**

- **Anti-aldostérone** : dysfonction VG systémique, **classe I C**

- **Digoxine** :

non recommandé si dysfonction VG + asymptomatique : **classe I C**

peut être utilisé si enfant symptomatique et FE basse : **classe IIa C**

- **Inotropes** : à considérer si symptomatique + palliatif, **Classe IIa C**

Dysfonction diastolique, FE préservée

- **Diurétiques** : recommandé si rétention hydro-sodée et dysfonction ventriculaire, **Classe I C**
- Ttt de l'**HTA** : traiter, pas de classe recommandée, **classe IIa C**
- **IEC**: non recommandés, **Classe IIb C**
- **Inhibiteurs calciques**: non recommandés : **Classe III C**
- **Anti-aldostérone**: non recommandé: **Classe IIb C**
- **Inhibiteurs des PDE**: non recommandé (sauf indication particulière HTAP), **Classe IIb C**
- Digoxine : non recommandé, **classe III C**
- Inotropes + (dopa, dobu) : non indiqués , **classe III C**
- Vasodilatateurs pulmonaires : non indiqués , **classe III C**

IEC

- LOPRIL® (captopril) : ++ chez l'enfant

Inhibiteur de l'ECA, vasodilatateur artériel

Chez l'adulte : action sur le remodelage VG, améliore la survie, réduit la progression de l'IC

Comprimés à 12.5 mg, 25 mg et 50 mg

Capoten®: Solution buvable 5mL = 5mg

2-4mg/kg/j en x2-3/jour

Effets IIR : hypoTA, toux, neutropénie, protéinurie

CI : CMH, obstacles gauches, cardiomyopathie restrictive

Réponse à l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone dans l'I.C. : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ⁽³⁾



Mode d'action



Conséquences hémodynamiques

- post-charge
- pression artérielle
- volume d'éjection systolique
- débit cardiaque
- pressions de remplissage



**RALENTISSEMENT
DE L'ÉVOLUTION
DE LA MALADIE**

IEC

Side effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (captopril) in newborns and young infants

J. Perinat. Med. 36 (2008) 448–452

Nouveaux-nés + sensibles aux IEC que l'adulte (activité rénine plasmatique et expression récepteurs de angiotensine II + hauts).

Effets secondaires ne sont pas dose dépendant ++.

Mais + les enfants sont petits + ils sont à risque d'IR

⇒ Sur 43 patients post-op chir cardiaque, presque la moitié a des effets IIr (ppalement hypoTA, IR, désat)

IEC

Latest insights in therapeutic options for systemic right ventricular failure: a comparison with left ventricular failure

M M Winter¹, B J Bouma¹, M Groenink^{1, 2}, T C Konings³, J G P Tijssen¹, D J van Veldhuisen⁴, B J M Mulder^{1, 5}

Heart 2009

Pas d'indication sur le VD systémique

Beta-bloquants

- À distance d'une décompensation
- Carvedilol, kredex ou cardensiel
- Indication : toutes les dysfonctions ventriculaires stables, en l'absence de signes congestifs
- Palier /15j avec TA et ECG

Diurétiques

- Diurétiques de l'anse
 - Non systématiques, si signes congestifs

Furosemide (Lasilix[®]) : 2-10 mg/kg/j

Bumetanide (Burinex[®]) : 0.6-1.5 mg.kg/j

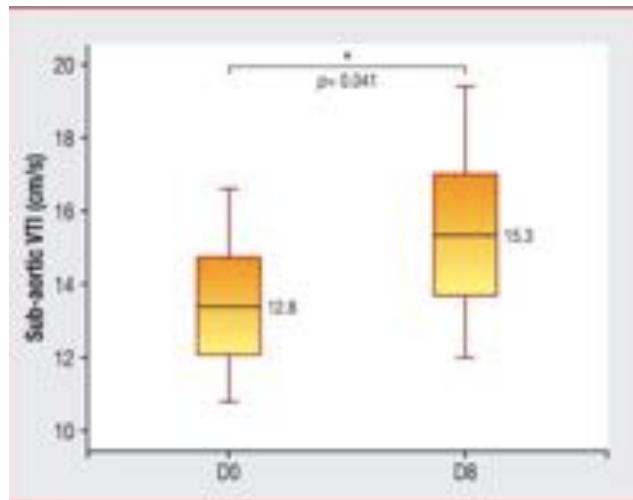
- Spironolactone (Aldactone[®]) : 2-5 mg/kg/j en x1/jour
 - Épargneur potassique
 - Effet propre prévention fibrose et protection myocardique dans les dysfonctions myocardiques
 - Aucune étude pédiatrique

Levosimendan

- Cure de levosimendan itératives (7-10 jours) permettraient de surseoir à une assistance mécanique chez les patients en IC chronique

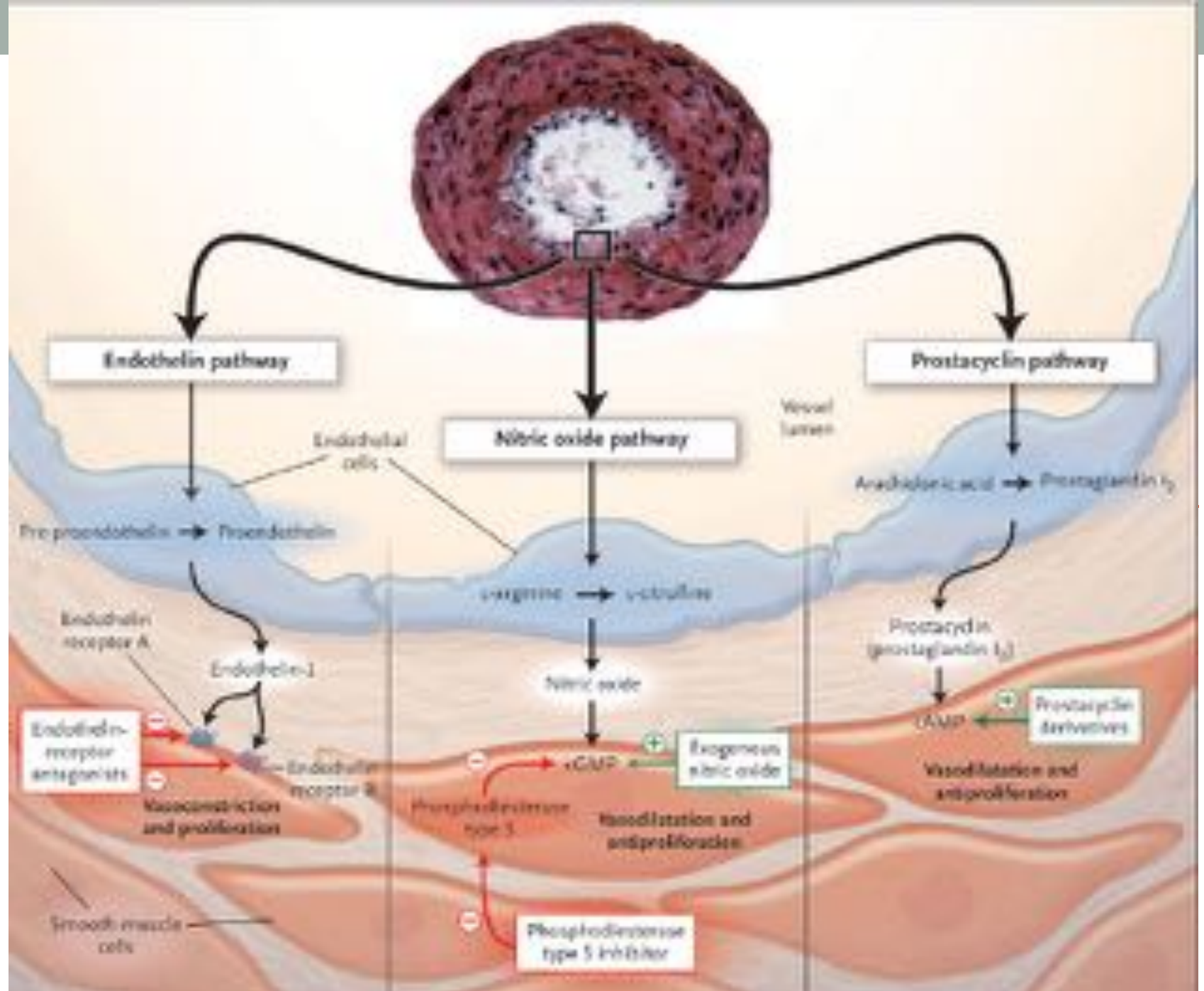
Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy

Seguela ACVD 2015



Traitement de l'HTAP

- ▶ TTT de première intention
 - Diurétiques
 - Inh calciques (test NO positif)
 - AVK
- ▶ TTT spécifique



Prise en charge post-opératoire de la « circulation pulmonaire »

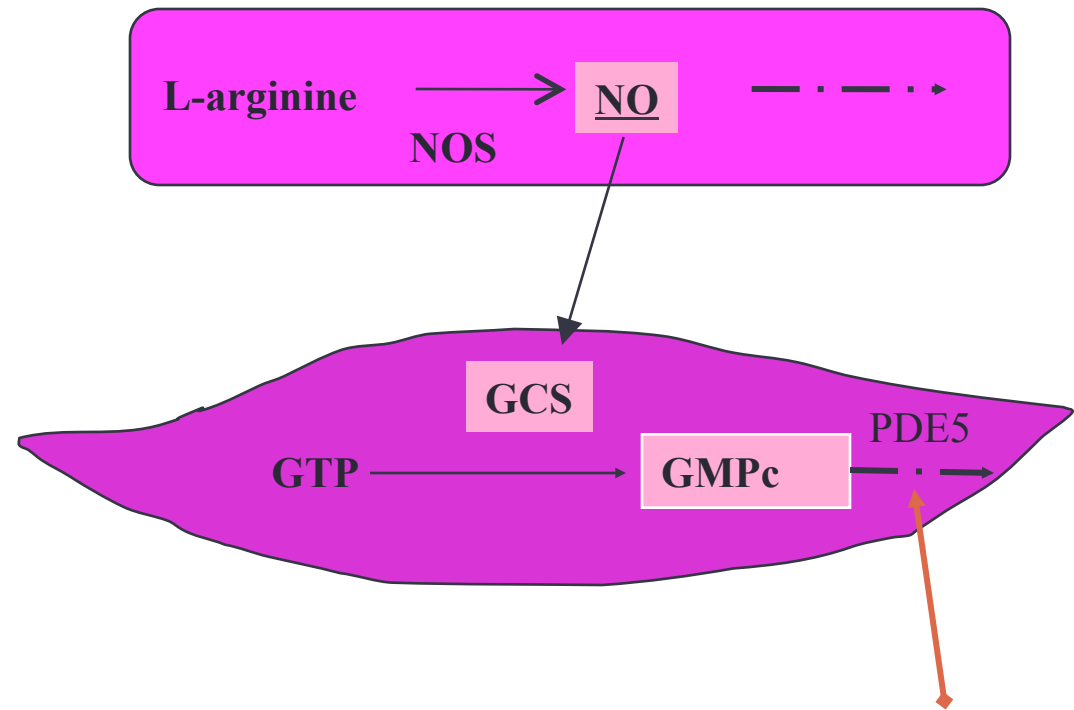
- NO
- Sildenafil

Risques du NO

- ▶ Méconnaître le débit pulmonaire
- ▶ Piège: « crise » d 'HTAP après fermeture de CIV.
Majoration du shunt par le NO
- ▶ Autre cause d 'HT(A)P: cœur gauche, mitrale, embolie pulmonaire: attention à l'indication
- ▶ Impossibilité de sevrage: intérêt du sildénafil, intérêt du sevrage progressif avec risque de rebond
- ▶ Méthémoglobinémie: à doser à 4h du début d'administration, si taux $>2,5\%$: diminuer la dose de NO.
Dosage x1/jour. +++ risque chez nouveaux-nés (met réductase diminuée). Si $> 5\%$: bleu de méthylène.

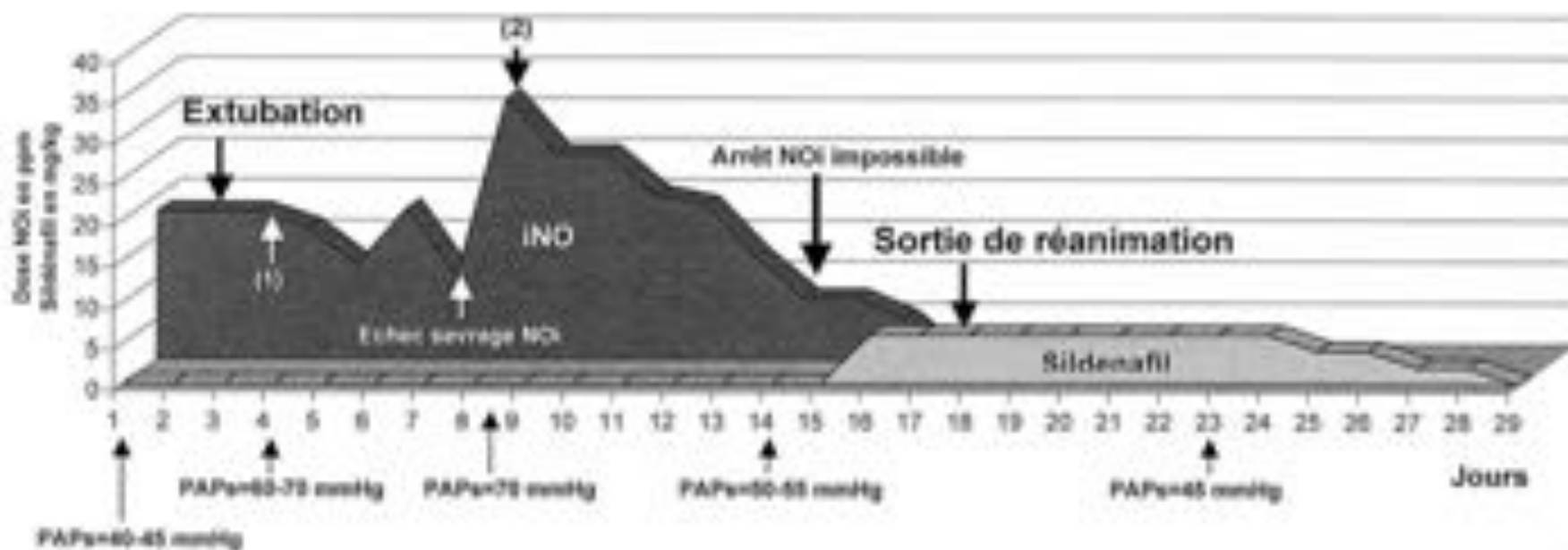
Sildenafil

- ▶ Apport du Sildénafil®
- ▶ Inhibiteur des Phosphodiésterases de type V
- ▶ Accumulation de GMP cyclique dans la CML
- ▶ Prolongation de la vasodilatation induite par le NO



Sildenafil

- Evite l'effet rebond à l'arrêt du NOi



- ▶ Pas de données pharmacocinétique chez l'enfant
- ▶ 1.0 mg/kg/4h: inh efficace de PDE5.
- ▶ Risque de shunt intrapulmonaire à 2mg/kg maj par atélectasie si I/V): hypoxie
- ▶ Risque d'hypoTA systémique (non systématique)

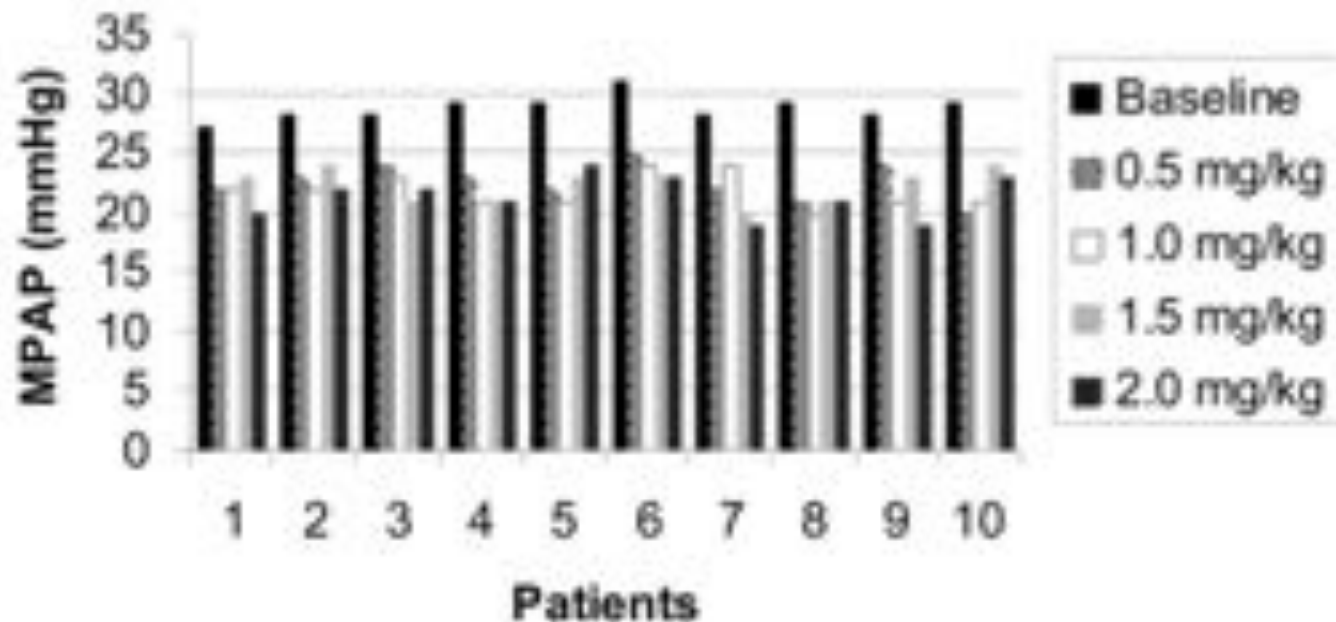


Table 2. Hemodynamic and Ventilatory Data at Baseline and in Response to Different Doses of Sildenafil

Variable	Baseline*	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg	2.0 mg/kg
Heart rate (beats/min)	140.2 ± 4.4	142.2 ± 5.2	144.1 ± 3.8	144.6 ± 2.2	145.3 ± 4.2
MPAP (mmHg)	27.2 ± 2.4	22.6 ± 2.1‡	22.3 ± 1.2‡	22.1 ± 1.1‡	21.6 ± 1.3‡
MAP (mmHg)	62.3 ± 4.2	59.2 ± 3.8	59.6 ± 5.2	59.3 ± 4.1	58.9 ± 3.9
LAP (mmHg)	6.2 ± 0.6	6.1 ± 0.9	6.1 ± 0.7	6.0 ± 1.2	6.3 ± 0.3
CVP (mmHg)	8.3 ± 1.1	8.5 ± 1.6	8.2 ± 1.2	8.1 ± 1.1	8.9 ± 1.2
pH	7.51 ± 0.01	7.44 ± 0.02	7.43 ± 0.01	7.45 ± 0.02	7.44 ± 0.03
PaCO ₂	35.1 ± 1.1	35.7 ± 1.3	36.2 ± 1.2	36.3 ± 1.3	36.6 ± 1.2
PaO ₂ †	140.4 ± 11.1	135.6 ± 8.2	134.9 ± 11.6	133.9 ± 10.1	132.2 ± 10.1

At present, no study is available to describe the pharmacokinetics of sildenafil in pediatric patients, including post- operative cardiac surgical patients. In adults, approximately 80% of the drug is eliminated fecally and 13% via renal excretion.

0.5 mg/kg of sildenafil every 4 hours is therapeutically as effective as 2.0 mg/kg every 4 hours

Indications

- ▶ HTAP primitive
- ▶ HTAP secondaire: Eisenmenger
 - Pour amélioration des signes fonctionnels
 - Pour baisse PAP et chirurgie

Utilisation de vasodilatateurs pulmonaires:

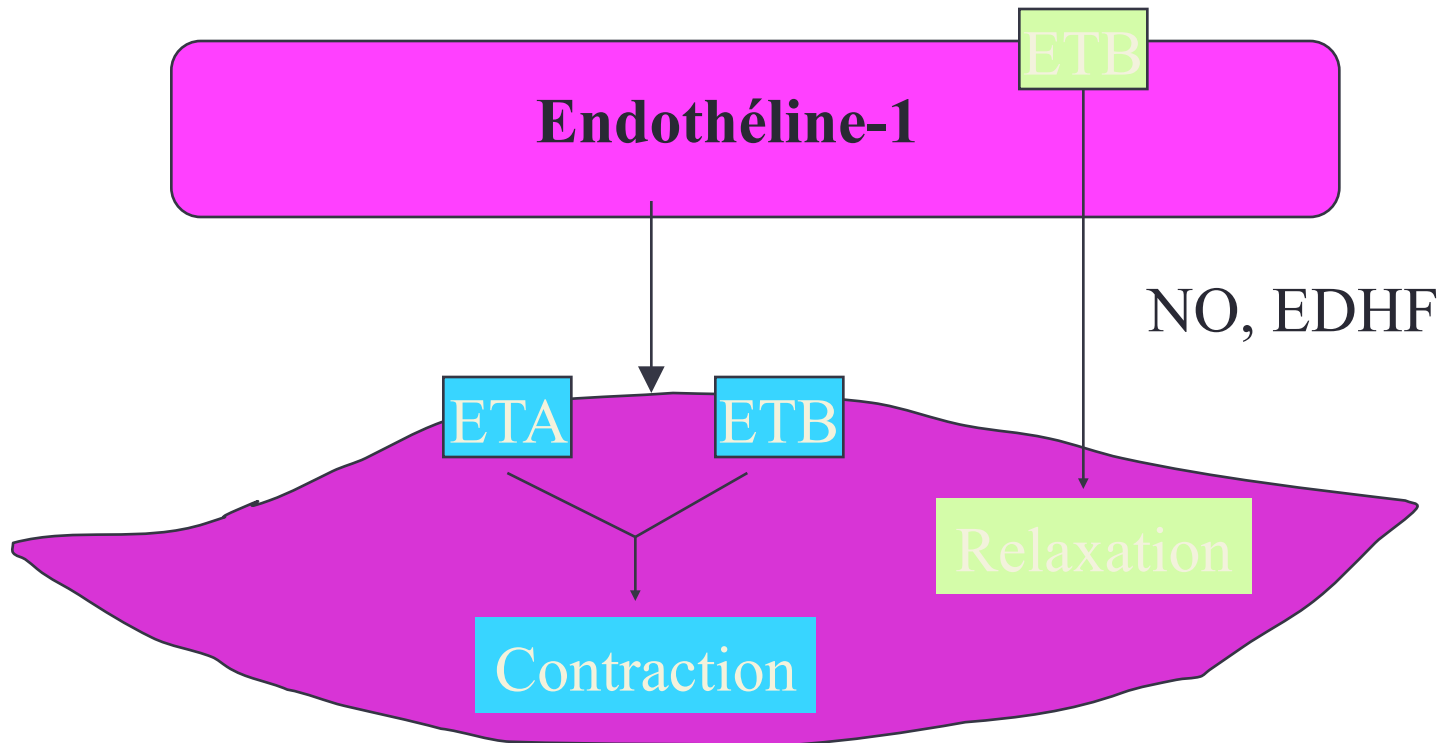
- Inhibiteur de l'endothéline
- Prostacycline

Sildenafil

- ▶ Différence majeure avec TTT chronique
- ▶ Étude start 1 and 2
 - Risque de mortalité accru reporté dans le groupe forte dose (recommandation de non utilisation fin 2012 par FDA, maintien par EMA)
 - **8-20kg: 10mg x 3/j**
 - **>20kg: 20mg x 3/j**
 - **Adulte 20mg x 3 (x4)/j**

BOSENTAN

- Bosentan: inhibiteur non spécifique des récepteurs ET-A et ET-B de l'ET-1

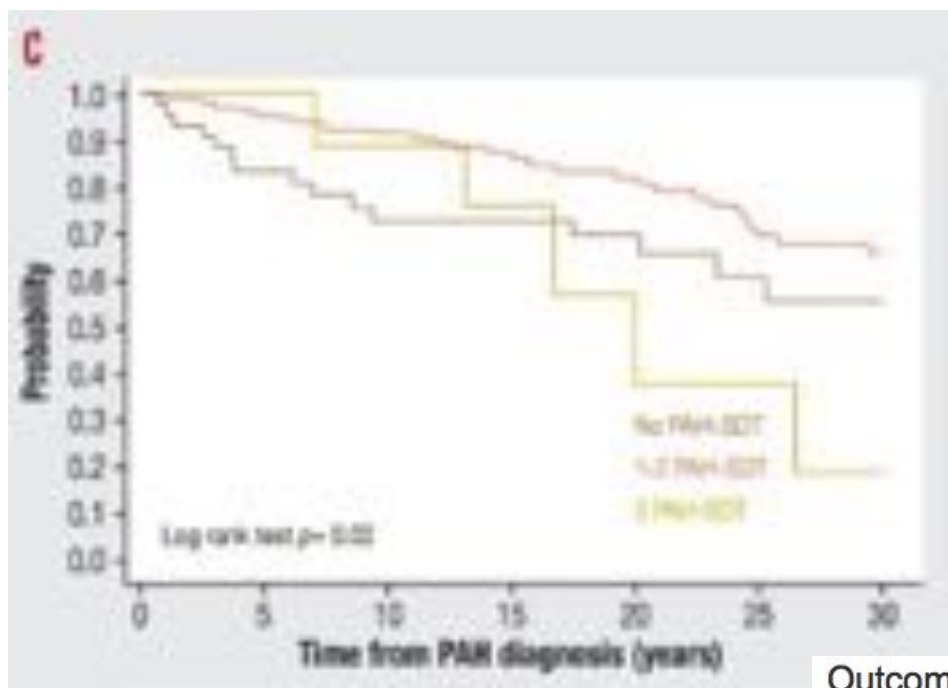


Vasodilatateurs pulmonaires

- Effets secondaires Flolan
 - Chute TA
 - Tachycardie
 - Douleurs mâchoire
 - Épistaxis
 - Hémoptysies
 - Thrombopénie
- Effets secondaires Bosentan
 - Bilan hépatique (élévation transaminases)
 - NFS (anémie)
- Effets secondaires du sildenafil
 - Flush
 - Oedeme nasal
 - Hemorragies conjonctivales, tb vision, rétinopathie ischémique antérieure

Eisenmenger

Le TMS dans le SE semble associé à un meilleur pronostic. Néanmoins, même avec un traitement médical palliatif, le pronostic du SE reste altéré. Les patients avec un shunt prétricuspidé ont un profil clinique et un pronostic plus sombre malgré une survenue plus tardive de l'HTAP.



Hascoet ACVD 2017

Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study

Douleur chez l'enfant

		Posologie	Voie	Galénique	AMM
Palier 1	Paracétamol	60 mg/kg/j en 4 prises (max. 80 mg/kg/j)	Orale ou IV (non détaillée) Voie IR non recommandée du fait de sa mauvaise absorption	Comprimés, comprimés oro-dispersibles, gélules, sirop, sachets, ampoules IV et suppositoires	Dès la naissance
	Ibuprofène	20 à 30 mg/kg/j en 3 ou 4 prises (max. 400 mg/prise)	Orale	Comprimés, comprimés oro-dispersibles et sirop	3 mois
Palier 2	Tramadol Contramal, topalgic	LI : 1 (à 2) mg/kg/prise toutes les 6 à 8 h ^(a) (max. 100 mg/prise) LP : 1 prise toutes les 12 h	Orale	Gouttes et comprimés	3 ans/gouttes 12 ans/comprimés LP 15 ans/comprimés LI
Palier 3	Morphine^(b)	Posologie initiale de 0,2 mg/kg/prise 6 fois par jour (max. 20 mg) et de 0,1 mg/kg/prise pour les moins de 1 an Dose de charge ^(c) de 0,4 à 0,5 mg/kg (max. 20 mg)	Orale (voie IV non détaillée)	Comprimés et gélules LI, gouttes et pipettes mono-doses détaillées ici (formes LP non détaillées)	Voie orale : 6 mois (usage hors AMM dès la naissance)

NUBAIN nalbuphine

Posologie	Voie	Galénique	AMM
0,2-0,3 mg/kg/injection toutes les 4 à 6 h (max. 20 mg/injection)	Intraveineuse	Ampoules	18 mois (usage hors AMM dès la naissance)
0,4 mg/kg/prise toutes les 4 à 6 h	Intrarectale		Hors AMM

Morphine IV

- <3 mois : 0,01mg/kg/h, augmentation par paliers de 50%
- 3mois-5ans : 0,02mg/kg
- >5 ans : mode PCA, en pratique plutôt 8 ans. Intérêt d'un débit continu en plus des bolus chez l'enfant petit (pas de supériorité antalgique, mais l'enfant petit attend trop longtemps avant de faire un bolus)
 - Débit continu 0,02mg/kg/h
 - Bolus 0,02mg/kg
 - Période réfractaire 6min
 - Dose maximale 4h : 0,4mg/kg/4h

DCI	AMM actuelle				Besoins en AMM		
	Âge	Indications actuelles	Voie	Galénique	Âge minimal	Indication	Nouvelle galénique requise
Kétoprofène	15 ans 6 mois pour sirop (Indication : fièvre)	- Rhumatisme inflammatoire - Arthrose, lombalgies - Algies néoplasiques - Coliques néphrétiques - Affections douloureuses légères à modérées et/ou fièvre	PO IM, IV	Cp. 25, 50, 100 mg Sup. 100 mg Sirop 1 mg/mL Amp. 100 mg/2 mL	3 mois pour les voies orale et IV	Littérature abondante d'usage Toute douleur moyenne à sévère avec composante inflammatoire Crise de migraine Orthopédie, traumatologie, douleur postopératoire Douleur ORL et dentaire Drépanocytose Rhumatisme inflammatoire	
Ibuprofène	3 mois	Affections douloureuses et/ou fébriles	PO	Cp. 25 et 50 mg Sol. buv.	Dès la naissance	Rectifier AMM cp., 10 mg/kg/prise à tout âge pour la douleur (jusque 400 mg maxi) Migraine, orthopédie, traumatologie, douleur postopératoire, douleur ORL et dentaire, drépanocytose, dysménorrhée et douleur moyenne à sévère avec composante inflammatoire quelle que soit la cause	PO et IV

Nalbuphine chlorhydrate	18 mois	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques inférieurs	IV, IM, SC	20 mg/2 mL	Dès la naissance	Toute douleur moyenne et sévère	Intrarectal
Tramadol	3 ans PO 15 ans IV 12 ans forme LP 12 ans en association avec le paracétamol	Douleurs modérées à intenses	PO, IV	Cp. 50 et 100 mg Cp. LP 50, 100, 150 et 200 mg Sol. buv. 100 mg/mL (1 gtt = 2,5 mg) Amp. IV 100 mg/2 mL	1 an	Forme PO sans huile de ricin ni camphre (ni anis, menthe, estragon !) AMM pédiatrique pour la forme IV	Soluté buv. : 1 mg/gtt Gél. 25 mg Cp. LP 25 mg
Kétamine	Enfant, âge non précisé	- Agent anesthésique de courte durée, induction et entretien de l'anesthésie générale - PHRC en cours dans l'indication antalgie douleur cancéreuse	IV	50 mg/5 mL 250 mg/2,5 mL 250 mg/5 mL	1 an	Sédation pour un geste nociceptif Adjuvant pour douleur sévère nociceptive Traitement de la douleur neuropathique	0,5mg/kg IV, délai action 2 min, durée action 5-7min, possibilité de ré-injecter 50% dose initiale
Morphine orale	Selon la présentation, minimum 6 mois	Douleur intense rebelle en particulier cancéreuse		Sol. buv. 20 mg/mL (1 gtt = 1,25 mg) Dosettes 5 mL = 10 mg ou plus Gél. et cp. 5, 10, 20 et 30 mg Gél. LP 10, 30, 60 mg, etc.	Dès la naissance	Douleur sévère, traitement débuté à l'hôpital avant 6 mois	Soluté buv. : 1 mg/gtt Gél. 5 mg

Bronchiolite

- **IMMUNOGLOBULINES ANTI-VRS**

Synagis® (palivizumab)

Flacons de 50 mg et 100 mg

Indication : Cardiopathies non réparées (sauf CIA et PCA)
Cardiopathies réparées pendant l'épidémie

Posologie : 15 mg/Kg tous les mois de Octobre à Mars

HTA

- **Loxen® (nicardipine)**

Comprimés à 20 mg

Ampoules 10 mL = 10 mg

Posologie :

0.3 à 3 mg/Kg/j per os

0.5 à 10 µg/Kg/min IV

Effets secondaires :

Hypotension artérielle

Céphalées

Œdèmes

Tachycardie

Surdosage : Gluconate de calcium