Pharmacologie cardiopédiatrique

Fanny BAJOLLE, Centre de référence M3C
Malformations Cardiaques Congénitales Complexes
Université Paris V, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Guide d'utilisation des médicaments cardiologiques disponible sur
carpedemm3c.com

FST-CPC
e Learning

PGE1(vasodilatateur):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

PROSTAGLANDINE	ACTIONS
PGE1, PGE2	Vasodilatation, inhibition des polynucléaires neutrophiles Inhibition de l'activation cellulaire T Cytoprotection gastrique
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, PGH2	Vasoconstriction, agrégation plaquettaire Bronchoconstriction

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

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

Lang P, Freed MD, Bierman FZ, Norwood WI Jr, Nadas AS.

J Crit Care Med (Targu Mures). 2016 Nov 8;2(4):185-191. 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.

Cucerea M[1], Simon M[1], Moldovan E[2], Ungureanu M[3], Marian R[1], Suciu L[1].

FST-CPC
e Learning

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 (T4F)
Transposition des gros vaisseaux avec CIV et sténose pulmonaire sévère

Cardiopathies ducto-dépendantes pour la perfusion systémique (aorte)

- Hypoplasie du coeur gauche (atrésie aortique, atrésie mitrale)

- Atrésie aortique avec CIV

- Interruption de la crosse aortique

- Coarctation de l’aorte avec canal artériel systémique (canal 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…)

FST-CPC
e Learning

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

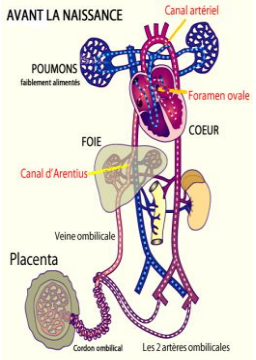
PGE1: modalités d’administration

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 valvulaire: 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

Attention: Perfusion des nouveaux-nés avec TGV par du G10% car risque d’hypoglycémie (physiopathologie et jeûne)



FST-CPC
Learning

PGE1: modalités d’administration

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 1ère intention)

Toujours s’assurer qu’on peut ventiler l’enfant en cas d’apnée sous PGE1 (matériel prêt pour ventiler au masque +/- intuber)

PGE1: modalités d'administration

1 ampoule de PGE1 de 500 φ = 500 µg = 1 ml
Posologie du Vidal: 0,01- 0,1 µg/kg/min ou φ/kg/min

On propose, pour diminuer les effets secondaires, d'adapter la posologie au type de cardiopathie et de prescrire en fraction d'ampoule

- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion pulmonaire : 1/8ème

- Cardiopathie ducto-dépendante pour la perfusion systémique : 1/4

- Coarctation de l'aorte constituée : 1/2

- Prévention de constitution de coarctation : 1/8ème

-Transposition des gros vaisseaux : 1/8ème

1 ampoule de PGE1 de 500 φ = 500 µg = 1 ml

- on prescrit en fraction d'ampoule : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32
- on ne tient pas compte du poids
- on modifie la seringue à chaque changement de dilution
- 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, qui est dédiée
- jamais de bolus (pas de purge)

- Intérêt de cette prescription: Limite les effets secondaires qui existent surtout chez les bébés de petit poids, à forte dose et au début du traitement

- 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 1/32ème d'ampoule)

Correspondance posologie VIDAL et pratique NEM

- une ampoule PGE1 de 500 φ = 500 µg = 1 ml
- Posologie du Vidal: 0,01- 0,1 µg/kg/min ou φ/kg/min

- Exemple: Bébé de 3 kg avec une sténose pulmonaire critique
- On débute à 1/8ème ampoule = 500 φ /8 = 62,5 φ/j
- soit 62,5/3/24/60 = 0,014 φ/kg/min ou 0,014 µg/kg/min
- toujours dilué dans 72 ml de G5% pour un débit à 3cc/h

- Puis on baisse progressivement jusqu'à 1/32ème ampoule
- 1/32ème ampoule = 500 φ /32 = 15,6 φ/j
- soit 15,6/3/24/60 = 0,0036φ/kg/min

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

FST-CPC e Learning

Correspondance de doses en microgrammes/kilo/min

- 1 amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.1 mcg/kg/min
- 1/2 amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.05 mcg/kg/min
- 1/4 amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.025 mcg/kg/min
- 1/8ème amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.0125 mcg/kg/min
- 1/16ème amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.00675 mcg/kg/min
- 1/32ème amp 500 mcg dans 72 mL à 3 mL/h = 0.0034 mcg/kg/min

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.

Fièvre

- Fréquente en début de traitement
- Dépasse rarement 38° 5 (si plus élevée, rechercher une infection materno-foetale)

FST-CPC
e Learning

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

Douleur

- Effets secondaire majeur, dose dépendant
- Surveillance systématique à prescrire (grille d'évaluation de la douleur)
- Traiter selon les protocoles d'antalgiques locaux

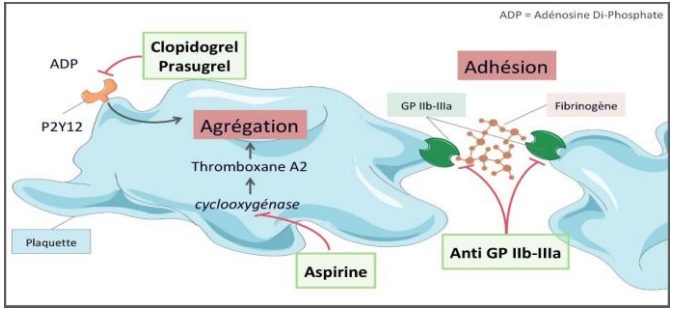
Autres (très rares ; dans les traitements prolongés >15 jours)

- Hyperplasie antrale (trouble digestifs, occlusion, vomissements)
- Appositions périostées

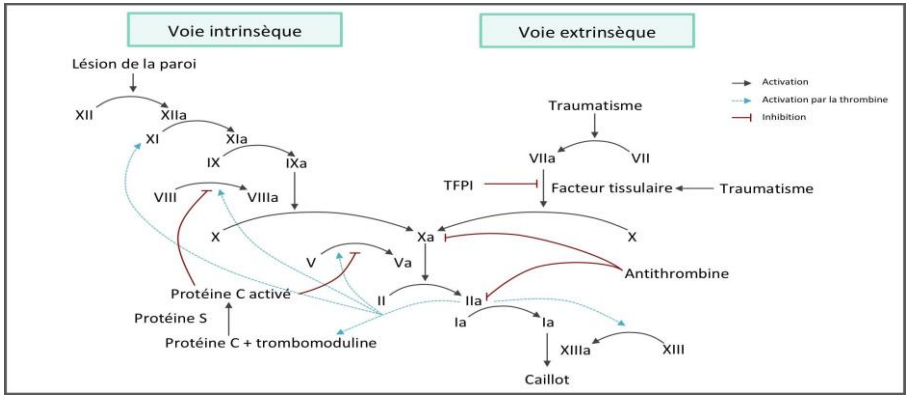
NB : le trajet veineux peut avoir un aspect rouge lors de la perfusion de PGE1. Ceci ne correspond pas à une lymphangite mais à l'effet pro-inflammatoire de la PGE1 et ne justifie pas que l'on change une perfusion qui fonctionne.

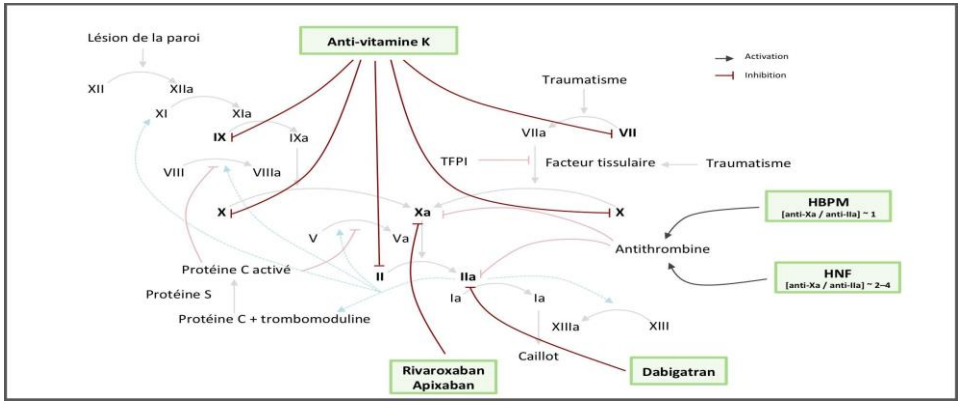
Anticoagulants injectables
Héparine: HNF et HBPM

Rappels



3 grands systèmes physiologiques de l'hémostase en équilibre dynamique :
- l'**hémostase primaire** avec les plaquettes sanguines
- la **coagulation** faisant intervenir plusieurs enzymes ou facteurs de la coagulation
- la **fibrinolyse**





Nous disposons de **médicaments inhibiteurs** de chacun de ces 3 systèmes avec :
- les **inhibiteurs de l'hémostase primaire** ou agents anti-plaquettaires,
- les **inhibiteurs de la coagulation** comprenant les inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation (AVK) et les inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation (AOD et anticoagulants injectables)
- les **fibrinolytiques**.

FST-CPC
e Learning

Héparine

Pharmacologie

Les héparines catalysent l'inactivation de plusieurs facteurs de la coagulation par l'antithrombine (AT), un inhibiteur naturel de la coagulation = Co-facteur de la AT III qui inhibe les facteurs IIa et Xa (IXa, XIa, XIIa)
Administration parentérale exclusive, passe la barrière placentaire

Indications

Post-opératoire des prothèses valvulaires mécaniques (RVAo, RVM, RVM+RVAo, RVP, RVT, RV de VAV unique de VU)

Bioprothèses

Post-opératoire des DCPT

Anévrysmes coronaires de la maladie de Kawasaki (Z score ≥10 ou ≥ 8mm)

Prévention des thromboses intra-cavitaires dans les myocardites graves, les cardiomyopathies restrictives et les cardiomyopathies dilatées sur liste de greffe

Thromboses artérielles et veineuses (Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)

Prophylaxie des thromboses dans la fibrillation auriculaire chez l’adolescent ou l’adulte

FST-CPC
e Learning

Héparine

Indications après cathétérisme cardiaque pour une durée courte

Fermeture percutanée de CIA et de CIV (24h)
Stenting artères pulmonaires ou recoarctation (24h)
Fermeture fenêtre de DCPT par stent couvert (24h)
Embolisation fistule coronaro-camérale (24-48h), selon avis du cathétériseur
Implantation de valve percutanée Melody ou Edwards (48h)
Stenting du canal artériel (48h)

Héparine

Contre-indications

Lésions organiques susceptibles de saigner

Hypertension artérielle (HTA) sévère non contrôlée

Endocardite infectieuse

Troubles de l'hémostase responsables d'un surcroît de risque hémorragique, et notamment les maladies hémorragiques constitutionnelles.

Antécédent de TIH (voir ci-dessous)

Hypersensibilité à la molécule concernée

Insuffisance rénale (spécifique aux HBPM)

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 (en prévention ssi alitement et patient pubère)
Dans ces situations cliniques, si la prescription d'anticoagulant 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 (HNF) : 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 0.35 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 quotidiennement quand on a atteint l'objectif

Chez le nouveau-né, on parle en UI/kg/heure et on prescrit une dose d'entretien de 28 UI/kg/h en IVSE.

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour une activité antiXa comprise entre 0.5 et 1 UI/ml
Elle doit être faite
- 4 h après la troisième injection d' Enoxaparine
- 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)

Enoxaparine (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)

Le rythme de surveillance des plaquettes est fonction de la situation clinique

FST-CPC
e Learning

Spécificités INNOHEP

Tinzaparine 175 UI/kg/24h (1 injection quotidienne) pour les patients de plus de 40 kg

Tinzaparine 175 UI/kg/24h en une fois après 10 ans

Tinzaparine 200 UI/kg/24h en SC (5 ans– 10 ans)

Tinzaparine 240UI/kg/24h en SC (12 mois – 5 ans)

Tinzaparine 250 UI/kg/24h en SC (2 mois – 12 mois)

Tinzaparine 275 UI/kg/24 h en SC (0 – 2 mois)

Attention, il faut être très attentif à l'homogénéisation lors de la dilution pour les patients de moins de 17 kg car le produit est très visqueux donc difficilement maniable.

Il faut avoir un protocole spécifique de dilution et préparation validé par la pharmacie

L'anti-Xa doit être faite
- 4 h après la deuxième injection de Tinzaparine
- la dose sera augmentée si l'anti-Xa n'est pas suffisant (+20%)

Surveillance et spécificités

Pour les enfants <10 kg : on utilise la seringue de Lovenox 2000 UI= 0,2 ml et on dilue

0.2 ml de Lovenox à diluer dans 0.8 ml de sérum physiologique soit un volume total de 1 ml = 2000 UI puis appliquer la posologie nécessaire en fonction de l'âge

Pour limiter le nombre de piqure, on peut utiliser Insuflon TM (dispositif sous-cutané restant en place 5 jours avec injection dans le dispositif, sans repiquer l'enfant), mais non remboursé actuellement

Surveillance sous HNF ou HBPM

La surveillance des plaquettes doit être faite lorsque le patient est en 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

La fonction rénale doit être vérifiée avant l'instauration d'un traitement par Héparines

Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et sont déconseillées en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de 30 à 60 ml/min).

Héparine

Traitement préventif

HBPM en une injection sous-cutanée par jour

Rare en pédiatrie mais il faut savoir y penser (adolescent pubère)

Lovenox 4000 UI/jour en une fois par jour

Associé à des bas de contention!

La surveillance des plaquettes doit être faite régulièrement, en contexte chirurgical

Accidents de l’héparinothérapie

Hémorragies

-sulfate de protamine en cas de surdosage

1mg=100UI d'héparine

En cas de surdosage, de chirurgie récente, d’anomalie associée de l’hémostase ou d’insuffisance rénale, le sulfate de protamine est capable de neutraliser l’activité des longues chaînes d’héparine, en formant avec elle des complexes inactifs.

En pratique, l’activité anti IIa est parfaitement neutralisée, l’activité anti Xa l’est incomplètement.

Accidents de l'héparinothérapie

Thrombopénies

On peut observer, au cours d'un traitement par les héparines, une thrombopénie induite par le traitement (TIH) dont les caractérisés sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	TIH
Thrombopénie	Le plus souvent modérée
Délai d'apparition	4-14 jours, parfois plus précoce si traitement héparinique administré dans les 3 mois précédents.
Manifestions cliniques	Thromboses artérielles et veineuses
Incidence	0,1 à 1%
Mécanisme	Immunologique
Arrêt du traitement	Indispensable

La TIH fait suite à une formation de complexe (Héparine-PF4) entre l'héparine injectée et le PF4 libéré par les plaquettes dès que celles-ci sont activées. Elle est de mécanisme immuno-allergique et se complique de manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses, potentiellement mortelles en l'absence de traitement.

EI le plus grave des inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation antithrombine-dépendants avec une vraie prépondérance avec l'HNF.

CAT en cas de TIH (Elle est moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte)

- Thromboses artérielles et veineuses (D-Dimères et fibrinogènes très augmentés)
- CAT: arrêt immédiat du traitement/ appel du laboratoire d'hémostase du site
- Discuter dosage Ac antiPF4 avec le référent hémostase (selon score de risque)
- Contre-indication définitive à l'héparine (certificat si TIH confirmée)
- Rôle de la pharmacovigilance : déclaration obligatoire
- Remplacer l'héparine par ORGARAN (Danaparoïde sodique = Orgaran® 750 UI anti-Xa/0.6 ml injectable mais (demi-vie longue et accumulation en cas d'insuffisance rénale donc contrôle de la fonction rénale avant toute introduction et vérification en cas de traitement prolongé) ou AVK+++ (intérêt du relai précoce Hep-AVK)
- En cas de TIH, il faut se rapprocher de son laboratoire d'hémostase pour une aide à la prescription. Attention à la possibilité de formes croisées!!
- Contrôle plaquette et Anti-Xa avec calibration spécifique (préciser au laboratoire)

Médicament	Fréquence des TIH
HNF	~1 %
HBPM	< 1 %
Danaparoïde	5% de réactivité croisée avec les héparines
Fondaparinux	0

FST-CPC e Learning

Relais AVK

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

Objectifs

-diminuer la fréquence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), en réduisant la durée d'exposition à l'héparine à moins de 1 semaine, date après laquelle apparaît la thrombopénie immuno-allergique 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

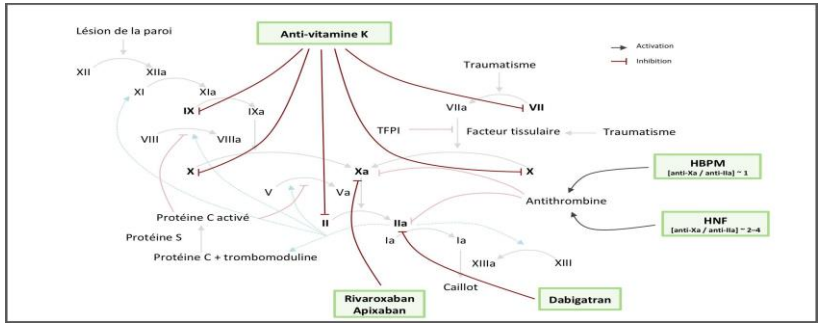
Relais AVK

Mode d'action

Les AVK sont des dérivés de la Coumarine ou de l'Indanedione. Ils agissent en inhibant la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X et les protéines C et S) par un blocage du cycle de la vitamine K.

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

FST-CPC
Learning

Switch héparine - AVK

-Poursuite de l'héparinothérapie tant que le traitement AVK n'est pas efficace
- Les AVK sont pro-coagulant à l'initiation du traitement : à toujours initier sous-couvert d'une Héparinothérapie efficace
-Donner l'AVK le soir pour permettre une adaptation posologique le jour même en fonction des contrôles INR
-Donner un AVK à demi-vie longue (coumadine) 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 (carnet)
-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

Surveillance du traitement AVK

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 pour dépister 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 anévrysme 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

*au M3C Necker

FST-CPC e Learning

Instauration Coumadine (cp à 2 et 5 mg)

Modèle 2 (Chest 2012)

Après l'âge de 10 ans
0,2 mg/kg

Modèle (Raw 2015)
Entre 2 et 12 ans
0,09 mg/kg
Après 12 ans
0,08 mg/kg

Modèle 3 (Bajolle et al., en préparation).

Posologie d'initiation, dose à donner deux jours de suite puis INR à J3 pour adaptation
<u>Pour un INR entre 2 et 3</u>
< 20 Kg : commencer avec 2 mg/j
20- 30 Kg: commencer avec 3 mg/j
>30 Kg : commencer avec 5 mg/j
<u>Pour un INR entre 2,5 et 3,5</u>
<20 kg : commencer avec 3 mg/j
20-30 kg: commencer avec 4 mg/j
>30 kg: commencer avec 5 mg/j

ETP et DAM

24 juin 2008 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 17 sur 107

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

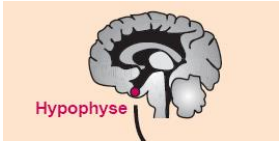
Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription du dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

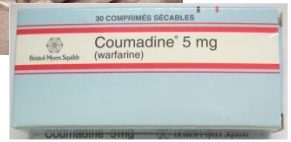
Durant les séances d'ETP, la famille a été éduquée afin d'obtenir des compétences sur

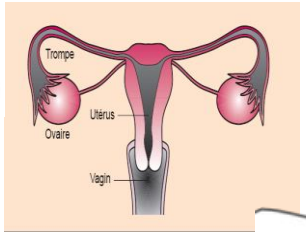
Le fonctionnement du cœur, la cardiopathie, la coagulation et l'anticoagulation
Le motif de prescription des AVK et le mode d'action du médicament
La cible de l'INR et la fenêtre thérapeutique
La prise médicamenteuse, les signes évocateurs de sous dosage et de surdosage ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue de ces signes
L'importance de la surveillance biologique par l'INR et de l'observance thérapeutique
Les soins dentaires, la prévention de l'endocardite, la puberté

La gestion du carnet AVK

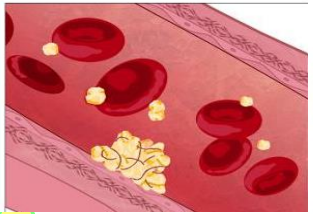
Les dangers de l'automédication
Les interactions médicamenteuses (ATB++ chez l'enfant), les vaccins en sous-cutanés
Des consignes pour la vie quotidienne : alimentation diversifiée, pratique du sport selon les recommandations du cardiopédiatre référent, organisation de la vie scolaire (PAI systématique) et des vacances.

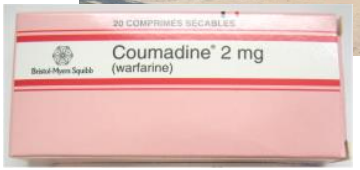


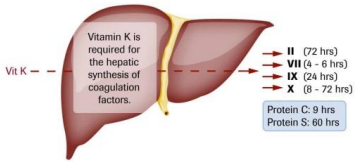




Apprendre à réagir = être compétent







FST-CPC
Learning

Interactions médicamenteuses pédiatriques

Interactions médicamenteuses potentialisatrices des AVK (augmente le risque hémorragique)	Interactions médicamenteuses inhibitrices des AVK (augmente le risque thrombotique)
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 (AINS) -hypocholestérolémiants (clofibrate et dérivés) -acide acétyl-salicylique -sulfamides hypoglycémiants 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 5. Par inhibition de la P-gp et augmentation de la concentration des substrats du CYP2C9 -amiodarone	1. Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation -corticoïdes, oestroprogestatifs 2. Induction enzymatique (après deux semaines d'association) -barbituriques -carbamazépine -méprobamate -griséofuline -rifampicine (traitement endocardite) 3. Par baisse de la résorption digestive -anti-acides, laxatifs et cholestyramine.

e Learning

CAT en cas de surdosage

INR mesuré	INR cible à 2.5 (2-3)	INR cible à 3 (2.5-3.5)
INR <4	Pas de saut de prise, pas d'apport de vitamine K	
INR ≤4 et <6	Saut d'une prise, pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise, pas d'apport de vitamine K
INR ≤6 et <10	Arrêt du traitement par AVK, 1 à 2 mg de vitamine K pers os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Un avis spécialisé auprès d'un cardiopédiatre est recommandé en cas de prothèse valvulaire mécanique pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).
INR ≥ 10	Arrêt du traitement par AVK, 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) Un avis spécialisé est recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage.	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée, notamment chez les porteurs de valve mécanique.

Relai AVK-héparine

Tout patient sous AVK doit avoir un relais par héparine avant une chirurgie quelle qu'elle soit.

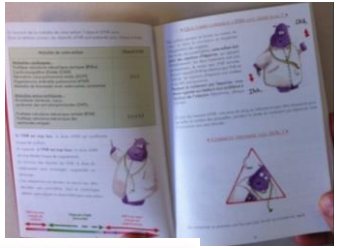
On préconise un arrêt des AVK, en général 5 jours avant.

Ce relai se fait le plus souvent avec une HBPM (car gestion possible à domicile).

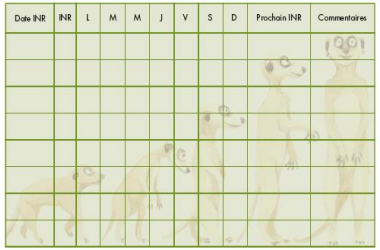
L'HBPM doit être débutée dès que l'INR est en dessous de la cible et arrêté la veille au soir du bloc.

Certains gestes, comme les extractions dentaires peuvent être faits sous AVK (avec accord du stomatologue) avec un INR aux alentours de 2 et sous couvert d'une HBPM si est nécessaire (RVM avec INR cible à 3).

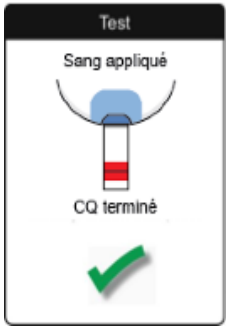
Dans cette situation, l'HBPM doit aussi être arrêtée la veille au soir du bloc.

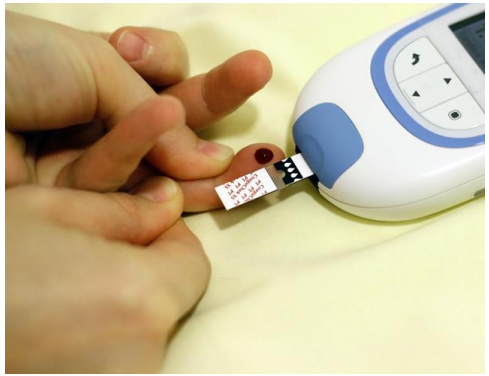


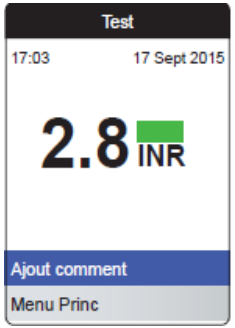
Formation au DAM type INRange monitor



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







FST-CPC
e Learning

AOD en pédiatrie

Les **AOD** agissent en bloquant spécifiquement un facteur de la coagulation. Il existe deux sous-familles :
- les inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) : dont le seul représentant est la dabigatran
- les inhibiteurs du facteur Xa (anti-Xa) : "-xabans", rivaroxaban, l’apixaban, l’edoxaban et le betrixaban.

Les AOD ont l'avantage de ne pas nécessiter de surveillance biologique spécifique avec un même effet anticoagulant que celui des AVK dans plusieurs indications chez l’adulte, d'où un plus grand confort d'utilisation.
A l’heure actuelle, la prescription d’AOD chez l’enfant ne se fait que dans le cadre d’essais thérapeutiques. Ils se donnent tous par voie orale.

AVK	AOD
Deux classes : • dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine • dérivé de l'indanedione : fluindione (plus d'initiation de traitement)	•Deux classes : • inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban • inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran
Efficacité démontrée et usage ancien, coût faible	Efficacité démontrée chez l'adulte (non infériorité) mais usage plus récent Coût élevé
Nombreuses interactions médicamenteuses CI grossesse et allaitement	Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK CI SAPL et grossesse
Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR	Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anti-coagulation.
Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : • avantage : possibilité d'un suivi • inconvénient : nécessité d'un suivi pratique courante	Absence de suivi du degré d'anticoagulation : • avantage : suivi non nécessaire en pratique courante • inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques
Ajustement de la dose basée sur l'INR cible	Dose fixe
Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible)	Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents :½ vie, élimination rénale, biodisponibilité…)
Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).	Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : • idarucizumab spécifique au dabigatran • aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.
Demi-vie : • acénocoumarol : 8 h • fluindione : 31 h (risque immuno-allergique, IR, DRESS syndrome) • warfarine : 35 à 45 h	Demi-vie : • apixaban : 8 à 15 h • dabigatran : 12 à 14 h • edoxaban : 8 à 10 h • rivaroxaban : 9 à 13 h • Betrixaban : 36h

e Learning

Rivaroxaban: en attente d'AMM pédiatrique

MTEV ou EP

Asymptomatique

Traitement anticoagulant ou non selon les données cliniques

Symptomatique

EP avec troubles hémodynamiques

Thrombolyse puis anticoagulation

EP sans trouble hémodynamique

Anticoagulation seule par HBPM ou AVK
- Provoquée: 3 mois
- Non provoquée: 6 à 12 mois

MTEV

Anticoagulation seule par HBPM ou AVK
- Provoquée: 3 mois
- Non provoquée: 6 à 12 mois

CI absolue: discuter filtre cave

Thrombose KTC

KTC non fonctionnel

Retrait
Anticoagulation 3 mois

KTC fonctionnel mais inutile

Retrait différé après 3 à 5 jours d'anticoagulation
Anticoagulation 3 mois

KTC fonctionnel et nécessaire

Pas de retrait
Anticoagulation 3 mois

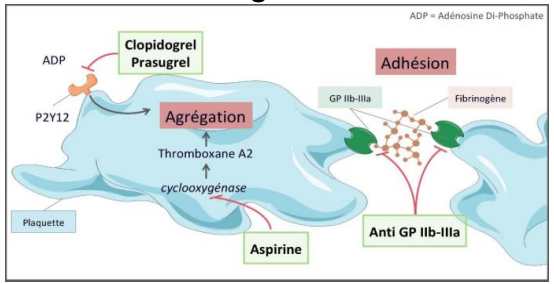
FST-CPC e Learning

Monagle P, et al., Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316.

Anti agrégants plaquettaires : AAP

Indications

Blalock
Tube VD-AP valvé ou non valvé au long cours
Stents vasculaires : pendant 6 mois pour AP tronc et au long cours pour APD et APG
Prothèses de CIA ou de CIV pendant 6 mois
Anomalies coronaires : Kawasaki, sténoses coronaires post-opératoires, maladie coronaire du greffon
Pas d'aspirine pour les stents de recoarctation



Modalités et posologie

Le principal antiagrégant plaquettaire utilisé est l'aspirine (ASPEGIC)
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 remplacera par le clopidogrel (PLAVIX)
La posologie du Plavix est de 1 mg/kg/jour en une fois (préparer gélule)

Indications double anti-agrégation (aspirine et clopidogrel)

Stenting du canal artériel
Stent coronaire
Kawasaki avec anévrysmes géants persistants +/- sténoses coronaires

FST-CPC
e Learning

Maladie de Kawasaki

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease

A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association

Mc Crindle et al. ,2017

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2019;58:672–682
doi:10.1093/rheumatology/key344
Advance Access publication 7 December 2018

Original article

European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative

Nienke de Graeff[1,*], Noortje Groot [1,2,3,*], Seza Ozen[4], Despina Eleftheriou[5], Tadej Avcin[6], Brigitte Bader-Meunier[7], Pavla Dolezalova[8], Brian M. Feldman[9], Isabelle Kone-Paut[10], Pekka Lahdenne[11], Liza McCann[3], Clarissa Pilkington[5], Angelo Ravelli[12], Annet van Royen-Kerkhof[1], Yosef Uziel[13], Bas Vastert[1], Nico Wulffraat[1], Sylvia Kamphuis[2], Paul Brogan[5,†] and Michael W. Beresford [3,14,†]

De Graeff et al. ,2019

Modalités de traitement en 2020

IGIV 2g/kg en une seule perfusion de 12h

Aspirine entre 30 et 50mg/kg/j jusqu'à régression de la fièvre (bien que discuté) puis AAP.

Forme résistante (fièvre 36h après la fin des IGIV)

- 2ème dose IGIV et corticoïdes

Forme sévère d'emblée: corticoïdes lors de la 1ère dose d'IGIV

FST-CPC Learning

De Graeff et al 2019 ; Mc Crindle et al. , Circulation 2017

L’ajout des corticoïdes doit être discutée dès la première dose d’IgIV ou en cas de résistance (reco 1A)

Dans les population à risque

- Etat de choc, insuffisance cardiaque gauche
- Enfants de moins de un an (< 6 mois++)
- Inflammation majeure (CRP, dysfonction hépatique, hypoalbuminémie)
- Anévrismes coronaires ou périphériques initiaux
- Score de risque élevé tel qu’un score de Kobayashi sup ou égal à 5

Et en cas de résistance

- En assocation à la 2ème dose d’IGIV

FST-CPC e Learning

Shohai O et al., Pediatrics 2011; Egami K et al., J Pediatr 2006 ; Chen S, et al. JAMA 2016; Mc Crindle Circ 2017 De Graeff et al 2019

Corticoïdes : durée de 3 semaines au total (reco 2A)

Methylprednisolone 0,8 mg/kg/12h IVSE (SOLUMEDROL)
pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP puis
relai PO Prednisone ou prednisolone (CORTANCYL ou SOLUPRED) à la dose de 2 MKJ décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt

Ou

Methylprednisolone 10 à 30mg/kg/24h IV (Bolus SOLUMEDROL)
pendant 3 jours (max 1g/j) puis
relai par Prednisone ou prednisolone PO (CORTANCYL ou SOLUPRED) à la dose de 2 MKJ pendant 4 jours ou normalisation de la CRP puis décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt

DANS TOUS CES CAS, il faut informer sur les EII des corticoïdes et associer une protection gastrique efficace INEXIUM PO à 2 MKJ

Antiagrégation et anticoagulation

Pour les patients sans atteinte coronaire

AAP pendant 6 semaines (classe I)

Pour les patients avec une atteinte coronaire d'aggravation rapide

- Hospitalisation pour HBPM avec antiXa entre 0,5 et 1 (Classe II a)
- Arrêt si Zscore < 10 ou valeur absolue < 8 mm
- AAP au moins un an

Pour les patients avec anévrysmes géants (Zscore ≥ 10 ou taille ≥ 8 mm)

- Hospitalisation pour HBPM et relai AVK avec INR cible entre 2 et 3
- AAP à vie

Mc Crindle et al. , Circulation 2017

Insuffisance cardiaque

Insuffisance cardiaque

L’insuffisance cardiaque du nouveau-né et du nourrisson se manifeste de façon aigue 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

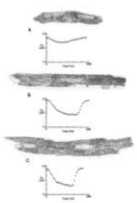
L’insuffisance cardiaque chronique du nouveau-né et du nourrisson se traduit par des difficultés alimentaires et une stagnation pondérale. Elle est principalement liée aux shunts gauche-droite et aux cardiomyopathies de toute origine

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

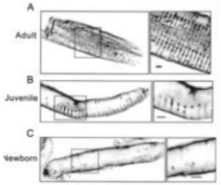
Insuffisance cardiaque aiguë

Elle résulte chez le nouveau-né

- d'une mauvaise tolérance aux FC élevées
- du peu de réserve contractile
- et de la dépendance au Ca2+ extra-cellulaire

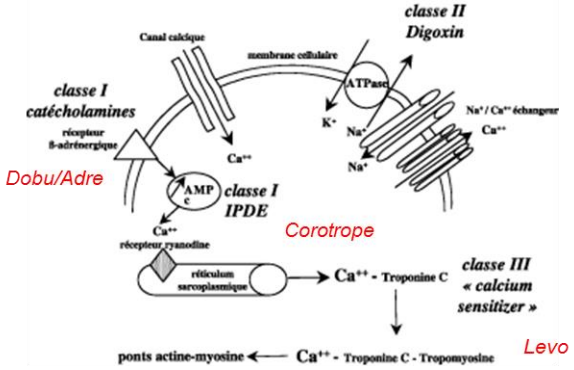


Nassar et al. Circ Res 1987



Haddock et al. Circ Res 1999

Agoniste	α	β1	β2	D
Adrénaline	+++	+++	++	-
Noradrénaline	+++	+	-	-
Dopamine	+	+++	-	++
Dobutamine	-	+++	+	-
Isoprénaline	-	+++	+++	-



- Récepteurs:
  - α: vaisseaux périphériques ⇨ VasoC artérielle + veineuse
  - β1: myocarde ⇨ Inotrope +
  - β2: bronches et vaisseaux périphériques ⇨ VasoD, BronchoD
  - D: rein et tube digestif ⇨ ↗ DFG

FST-CPC e Learning

Insuffisance cardiaque aiguë

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

DIURETIQUES 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
Bilan entrée-sortie
Natriurèse indispensable (iono urinaire chaque jour)
Natrémie, Kaliémie, Urée, créatinine régulièrement

Insuffisance cardiaque aiguë

Traitements non médicamenteux

Restriction hydrique+++ (souvent HHIC)

Régime normosalé 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 béta-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

FST-CPC
e Learning

Enrichir l’alimentation

Indispensable dans le traitement de l’ICC du petit

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
- ➔ La sonde naso-gastrique pour les petits permet de diminuer les efforts de succion (épargne calorique)

Inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC)

LOPRIL ® (Captopril, cp 25 mg) ou Noyada en sol buv (5 mg/5 ml ou 25 mg/5ml)

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, cp 5 et 20 mg)
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

Contre-indications cardiologiques: Obstacles gauches, cardiomyopathies hypertrophiques, cardiomyopathies restrictives

Béta-bloquants (Carvedilol ou Bisoprolol)

Indiqué dans 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 avec contrôle ECG, TA pendant 4 heures
A faire dans un centre de Référence/compétence

Diurétiques de l’anse et antialdostérone

Le traitement diurétique par voie orale n’est pas systématique dans l’ICC sans signes de congestion.

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

Spironolactone (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

FST-CPC
e Learning

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'hypoK favorise les effets toxiques des digitaliques
  - Atteinte de la fonction rénale et hépatique qui peuvent favoriser l'accumulation du médicament

- **Toute ordonnance de digoxine doit comporter la dose journalière écrite en toutes lettres +++**

Anticoagulants/agrégants

- Thrombus intracardiaque
- Aucune preuve de l’intérêt dans les autres situations
- En pratique, warfarine chez les enfants ayant une FE <30%
- Indication beaucoup plus large si CMR

Prévention des infections intercurrentes

Calendrier vaccinal obligatoire à suivre

Vaccination antigrippale (enfant et entourage)

Depuis octobre 2019, le vaccin contre le grippe saisonnière est tétravalent (et non plus trivalent)

Pas de vaccination avant 6 mois

De 6 mois à 9 ans :

Si primovaccination : 0.5ml / injection MAIS 2 doses à 1 mois d'intervalle

Si rappel annuel : 0.5ml / injection (1 seule dose)

A partir de 9 ans:

Primovaccination ou rappel : 0.5ml /injection (1 seule dose)

PS : Seuls Fluarix Tetra et Vaxigrip Tetra ont AMM dès 6 mois ; AMM de Influvac Tetra à partir de 3 ans

Vaccination antipneumococcique

Prévention de la bronchiolite par le SYNAGIS < 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 mais rôle crucial de la prévention (hygiène des mains et port du masque)

-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

Ordonnance type

- Support nutritionnel
- IEC : captopril 3-4 mg/kg/j
- Béta-bloquant : dose finale de carvédilol 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% ?

FST-CPC
e Learning

HTAP = Avis spécialisé

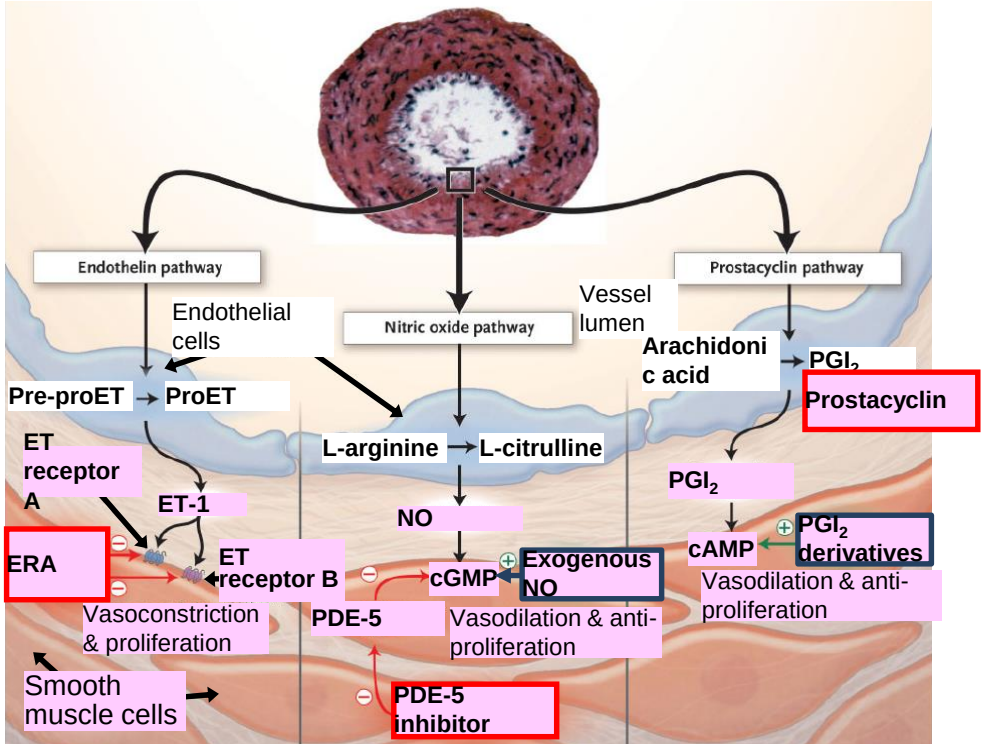
On ne peut pas prescrire des médicaments contre HTAP sans avoir fait un cathétérisme cardiaque dans un centre de référence

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 phosphodiestérases de type 5(PDE-5 inh): inhibe la vasoconstriction et la prolifération

Analogues de la prostacyclines: active le vasodilatation et empêche la prolifération

FST-CPC e Learning

Traitement per os

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 phosphodiestérases de type 5 en délivrance hospitalière

Nifédipine (Adalate Chrono 20LP OU 30LP®)

La nifédipine est un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, vasodilatateur.

Il est indiqué dans les hypertensions artérielles pulmonaires réactives à l'administration d'oxygène et de NO

Son efficacité a été démontrée chez les patients adultes ayant une HTAP primitive réactive. Il n'y a pas de démonstration pédiatrique actuellement.

La posologie est progressive en débutant le traitement de jour en milieu hospitalier à la dose de 1 mg/kg/j réparti en deux prises par jour per os.

L'ADALATE à libération prolongée doit être IMPERATIVEMENT utilisé.

La dose est progressivement augmentée pour atteindre en moyenne 2 mg/kg/j.

Dose adulte 20 mg x 2/j.I

ll faut spécifier sur l'ordonnance qu'il s'agit de la forme LP

Les effets secondaires sont :tachycardie, l'hypotension artérielle systémique qui doit faire diminuer la posologie, oedèmes des membres inférieurs sont rares.

Le diltiazem peut également être utilisé.

Sildénafil (Revatio®)

Le sildénafil est un inhibiteur des phosphodiestérases de type 5.

REVATIO® disponible sirop Sirop 10 mg/mL adaptée aux enfants de moins de 20 kgs chez qui la posologie est de 10 milligrammes x 3/j soit 1 mL x 3 /j.

Les comprimés pelliculés sont à 20 mg pour les enfants de plus de 20 kg chez qui la posologie est de 20 milligrammes x 3/j.

Ces deux produits sont exclusivement à délivrance hospitalière.

Il ne faut pas prescrire de gélules fabriquées en pharmacie de ville.

Il est indiqué dans :

-les hypertensions artérielles pulmonaires idiopathiques ou des cardiopathies congénitales

-Le traitement doit être débuté de jour en milieu hospitalier à la dose

Enfant de moins de 20kg : 10 mg X 3 par jour

Enfant de plus de 20 kg : 20 mg X 3 par jour

Les effets secondaires sont rares en dehors de la baisse potentielle et transitoire de la pression artérielle, de flush et d'exceptionnels problèmes ophtalmologiques (vision des couleurs). Le respect de la posologie de l'AMM est indispensable car une alerte sur les fortes doses les contre-indiquent formellement aujourd'hui.

Bosentan (Tracleer®)

Les comprimés sont à 32 mg quadrisécables (8mg/quart de cp)

La posologie initiale est de 2 mg/kg/12 heures (soit 4mg/kg/j).

La voie d'administration est orale en 2 prises par jour.

Ses indications sont actuellement :

-l'hypertension artérielle pulmonaire primitive

-les hypertensions artérielles pulmonaires de type syndrome d'Eisenmenger

Doivent être vérifiées avant la mise sous traitement :

-la NFS et les plaquettes

- les transaminases.

Le début du traitement est systématiquement fait de jour APRES avoir contrôlé le bilan hépatique (ASAT, ALAT) et l'hémoglobine.

Les transaminases doivent être contrôlées mensuellement. L'hémoglobine doit être contrôlée mensuellement pendant les 3 premiers mois de traitement. Les parents sont informés que le produit n'est disponible que dans les pharmacies hospitalières

Autres traitements

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…

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

Le Propranolol (AVLOCARDYL) peut être utilisé par voie veineuse uniquement dans le traitement du malaise anoxique de la tétralogie de Fallot. En dehors de cette indication, il n’est jamais prescrit par voie intra-veineuse en l’absence du cardiopédiatre rythmologue

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 démasquent 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 20γ/kg en IVD (1 ml=0.25mg = 250γ + 9mlG5 pour faire 1ml=25γ)

Chez les grands enfants (>3 ans), une prémédication par une benzodiazépine peut être administrée avant l'injection de Krenosin
Hypnovel : 50-100 γ/kg en IVD chez le plus grand

FST-CPC
e Learning

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

Amiodarone (Cordarone®)

L’amiodarone est un anti-arythmique de classe III.

Elle est utilisée EXCLUSIVEMENT PER OS dans la prévention des récidives des troubles du rythme.

Indications

-prévention de la récidive des tachycardies jonctionnelles réciproques du nouveau-né et du nourrisson ;

-traitement et prévention des récidives dans certaines tachycardies atriales ;

- traitement et prévention des récidives dans certaines tachycardies ventriculaires ;

-traitement et prévention des récidives dans les tachycardies supra-ventriculaires post-opératoires.

Amiodarone (Cordarone®)

Précautions d’emploi et effets secondaires: effets pro-arythmiques ventriculaires essentiellement médiés par l’allongement de l’intervalle QT.

Un ECG doit être fait le lendemain de la première dose orale et l’intervalle QT mesuré. S’il s’allonge de façon excessive, la posologie doit être réduite ; la kaliémie et la magnésémie doivent être vérifiées.

Les effets secondaires sur la glande thyroïde doivent être surveillés. Un dosage des hormones thyroïdiennes (T3, T4, TSHus) doit être fait avant le début du traitement puis 1 mois après et régulièrement lors du suivi.

Amiodarone (Cordarone®)

L’amiodarone a un effet photosensibilisant. L’exposition solaire est déconseillée et une protection cutanée forte (Ecran total) doit être prescrite pour les zones découvertes.

L’amiodarone s’accumule dans les tissus : oeil, foie, poumon, peau.

Dans les traitement au long cours, la complication la plus crainte est la pneumopathie interstitielle. L’accumulation cutanée peut être responsable d’une pigmentation ardoisée inesthétique.

L’amiodarone a des interactions multiples avec les autres anti-arythmiques. Les associations doivent être systématiquement vérifiées pour leur compatibilité et les doses des différents anti-arythmiques adaptées.

Amiodarone (Cordarone®)

Posologie Les comprimés d’amiodarone sont dosés à 200 milligrammes.

L’amiodarone s’administre en dose de charge per os de 500 milligrammes par m2 de surface corporelle.

La durée d’administration de cette dose de charge est de 5 jours et poursuivie 7 jours en cas de récidive sous traitement. Après cette période de charge en amiodarone, on passe à la dose d’entretien de 250 milligrammes par m2 de surface corporelle.

Exceptionnellement et toujours après avis rythmologique, la dose de charge per os peut être augmentée à 1000 milligrammes par m2 de surface corporelle.

Il s’agit essentiellement des troubles du rythme ventriculaires ou des tachycardies atriales rebelles.

Béta-Bloquants

Les béta-bloquants peuvent être utilisés comme anti-arythmiques dans les indications suivantes (liste non exhaustive) :

- Syndrome du QT long congénital
- Tachycardies ventriculaires (cathécolergiques en particulier)
- Prévention des récidives de tachycardies jonctionnelles chez les grand enfants
- Association avec d’autres anti-arythmiques dans certaines tachycardies atriales ou jonctionelles
- Myocardiopathies hypertrophiques
- Hypertension artérielle

Contre-indications

- Asthme
- Myasthénie
- Bloc AV II/III
- Syndrome de Raynaud
- Anesthésiques halogénés

Béta-Bloquants

Vérifier toutes les associations médicamenteuses++++
EII :
Bradycardie
Hypoglycémie
Bronchospasme
Asthénie en début de traitement

AVLOCARDYL® cp à 40 mg & 160 mg / gel LP 160 mg/ amp 5mL=5mg
0.25 à 1 mg/kg/dose X 3-4/j

SECTRAL® Cp à 200 mg et 400 mg Sol buv 1mL=40mg
5mg/kg/dose X 2/j

CORGARD® Cp sec 80 mg
25 à 75 mg/m2/j en 1 prise matinale ou 2 prises quotidiennes chez les jeunes enfants

Intoxication aux Béta-Bloquants

Antidotes possibles

ATROPINE® 10-15 γ/kg en IVD (1 ml=0.25mg = 250γ + 9mlG5 pour faire 1ml=25γ)

ISUPREL® (médicament interdit en l'absence d'un rythmologue)

GLUCAGON® 0,3 mg/kg IV chez le nouveau-né 0.025 mg/kg chez les enfants après 28 jours.

Malaise de Fallot : seule indication des BB en intra-veineux

Face à un malaise de Fallot

Mettre l’enfant en position de « squatting » (position fœtale, jambes repliées sur l’abdomen)

Calmer l’enfant et éviter les pleurs

Préparation et administration de Valium en intrarectal sur prescription médicale (0,5 mg/kg max 10 mg)

Pose et fixation du cathlon

Préparation d’Avlocardyl (1 ampoule = 5ml = 5mg) : diluer 1 ml= 1 mg d’Avlocardyl dans 4 ml de G5%

Prévoir un stéthoscope

Malaise de Fallot

Injection intraveineuse lente d'Avlocardyl pendant que le médecin vérifie par l'auscultation la réapparition du souffle cardiaque et le retour à une situation hémodynamique stable

En l'absence d'efficacité d'une première dose de 1 mg IVL, celle-ci doit être renouvelée jusqu'à obtention de l'effet

Prévoir une perfusion d'entretien type B27 et éventuellement un remplissage par des macromolécules

Surveiller la glycémie capillaire au décours de l'injection d'Avlocardyl toutes les 6 heures pendant 24 heures voire plus fréquemment chez les jeunes nourrissons

En cas de Bradycardie après l'injection de propranolol (AVLOCARDYL), administrer de l'ATROPINE

En cas de surdosage accidentel en propranolol (AVLOCARDYL), l'antidote est le GLUCAGON

Digoxine (digoxine nativelle®)

La digoxine est un médicament anti-aryhmique.
Il ne doit être donné que per os. Le seul produit utilisé est la DIGOXINE 1ml=50 microgrammes
La posologie est fonction du poids (la dose est à partager en 2 prises par jour)
Toute ordonnance de digoxine doit comporter la dose journalière écrite en toutes lettres +++

Ses interactions avec les autres anti-arythmiques sont nombreuses et toute association avec une autre drogue antiarythmique doit être validée par un rythmologue

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 (Antidote: DIGIDOT)

Rappel : la cupule digitalique sur l'ECG de surface est un signe d'imprégnation digitalique et non un signe d'intoxication digitalique

Posologie :
De 3 à 6 kg: 15 microgrammes par kilo et par jour
De 6 à 12 kg: 15 microgrammes/kg/j
De 12 à 20 kg :10 microgrammes/kg/j
Plus de 20 kg : 7 microgrammes/kg/j
Moins de 3 kg :10-15 microgrammes/kg/

Il est impératif de diminuer les doses journalières :
- de 50% en cas d'association avec la cordarone ou autre anti-arythmique
- de 50% en cas d'association avec le captopril
- de 15 à 30% en cas d'association avec l'Aldactone

FST-CPC e Learning

Vérapamil (Isoptine®)

Inhibiteur calcique
Bradycardisant
Toutes les associations médicamenteuses doivent être vérifiées+++
Ne doit jamais être prescrit en première intention et doit être prescrit après avis rythmologique

Indications
Tachycardies ventriculaires fasciculaires
Certaines myocardiopathies hypertrophiques

Contre-indications
BAV
Inotrope négatif donc se méfier dans les dysfonctions ventriculaires

Cp 40 mg Cp à 120 mg: 4 mg/kg/j en 2 prises avec ECG après le début du traitement
Reco: Aucune association d'anti-arythmique possible
EII: Aggravation ICC et troubles conductifs

FST-CPC
e Learning

Flécainide (Flécaine®)

Anti-arythmique de classe Ic
Précaution en cas de défaillance du ventricule gauche+++
Allonge tous les temps de conduction et les périodes réfractaires
Ne doit jamais être prescrit en première intention et en l’absence d’une décision de médecin senior même per os.

Indications

Tachycardies supraventriculaires et ventriculaires mal supportées après échec des traitements courants Contre-indications
Insuffisance cardiaque décompensée
BAV non appareillés
Doser la flécaïnémie 72 heures après la première dose pour vérifier qu’on est dans la zone thérapeutique

Flécainide (Flécaine®)

Cp 100 mg :50 mg/1,73 m² X 2/j Ou 2 à 4 mg/kg/j en deux prises avec ECG répétés et arrêt si élargissement QRS

Reco: Vérifier et corriger Kaliémie et magnésémie
Pas d'association avec autres antiarythmiques
Vérifier échocoeur si hypokinésie VG

EII: Ins Cardiaque Pro-arythmique et troubles conductifs intraventriculaires

Intoxication
Gravissime.
Insuffissance cardiaque et troubles de la conduction + troubles du rythme ventriculaires.
Le traitement est symptomatique
Antidote possible LACTATE DE SODIUM Amp 20 mL et Flacon 400 mL
Perfusion lente 20 à 50 mL par heure

Myocardite (Circulation 2020)

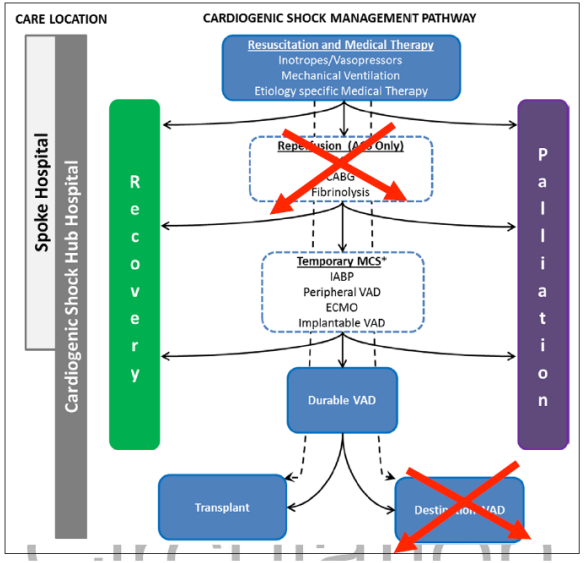
Circulation

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis

A Scientific Statement From the American Heart Association

Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Myocarditis Foundation.



FST-CPC Learning

Myocardite

- **Myocardite segmentaire focale:** Repos
- **Myocardite aiguë diffuse chez l'enfant**
  - Surveillance +/- assistance circulatoire (HNF)
  - Traitement d'attaque:
    - Immunomodulateurs, immunosuppresseurs, Anti-inflammatoire, immunoadsorption
- **Myocardite fulminante**
  - PEC du choc cardiogénique
  - (Traitement spécifique en fonction du type histologique)
- **Myocardite chronique active**
  - Discuter immunosupresseurs

FST-CPC
e Learning

Traitement discuté

Immunosuppressive Treatment for Myocarditis in the Pediatric Population: A Meta-Analysis

Study	N	Age	Study methodology	IMSA	IMSA dosage, time of IMSA start	Follow-up	Observed variables	Inclusion criteria
Camargo et al. (9)	50	5 months–15 years	PNCT	P, CyA	P & A: 2.5 mg/kg/d, 1 week; 2.0 mg/kg/d, 3 weeks; 1.5 mg/kg/d, 4 weeks Cy: 1.5 mg/kg/d, 1 week; 1.0 mg/kg/d, 7 weeks; 0.5 mg/kg/d, 1 week	8.4±1.2 months	LVEDD, LVEF, PWP, CI, HR	Active myocarditis based on EMB findings
Aziz et al. (6)	68	3.7 ± 2.9 years	RCT	P	2 mg/kg/d, 1 month	15.1±9.2 months	LVEDD, LVESD, LVEF	Duration of symptoms for-<3 months and continued LV failure and reduced EF
Drucker et al. (7)	46	–	CCT	IVIG	2,000 mg/kg 24 h; 1,000 mg/kg/d, 1 weeks	10.5±2.1 months	LVFS, LVEDD, death	Acute (<3 months) onset of congestive heart failure and echocardiographic documentation of diminished LV function and EMB
Bhatt et al. (8)	83	4.4 ± 3.2 years	PNCT	IVIG	400 mg/kg/d, 5 days	-	LVEF, death	Had viral infection with fever of < 2 weeks' duration; developed acute and severe heart failure after this illness; evidence of LV dysfunction on echocardiography EF-< 40%; no previous or family history of cardiomyopathy
Gagliardi et al. (10)	114	36.6 ± 42.8 months	CCT	P, Cy	P: 2 mg/kg/d, 1 month; 0.5 mg/kg/d, 6 months; Cy: 6-8 mg/kg/d until blood concentration reached 170-210 ng/cm^3	13 years	LVEF, LVEDV, death	Congestive heart failure patients received right cardiac characterization and EMB
Camargo et al. (11)	10	42.1 ± 18.9 months	CCT	P, A	2.5 mg/kg, 4 weeks; 1.5 mg/kg, 4 weeks (both drugs)	9 months	LVEF, CI, death	Patients presenting with dilated cardiomyopathy who were clinically stable, under ambulatory care, with LVEF between 15 and 30%

PNCT, prospective non-controlled trial; RCT, randomized controlled trial; CCT, case-control study (including historical controls); IMSA, immunosuppressive agent; P, prednisolone; CyA, cyclosporine; A, azathioprine; IVIG, intravenous immunoglobulin G; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular diastolic dimension diameter; LVESD, left ventricular systolic dimension diameter; PWP, pulmonary wedge pressure; HR, heart rate; LVFS, left ventricular fractional shortening; CI, cardiac index, EMB, endomyocardial biopsy.

- Groupe d'enfants avec immunosuppresseurs amélioration significative:
  - Fraction d'éjection VG
  - Diamètre télédiastolique VG
  - Diminution décès et transplantation

- **MAIS:** 1 seule étude RCT, effectifs faibles, follow-up court

Conclusions: There may be a possible benefit, in the short term, to the addition of immunosuppressive therapy in the management of myocarditis in the pediatric population. However, further prospective investigation is warranted to validate this finding.

Bing He, Xiaoou Li and Dan Li*
November 2019 | Volume 7 | Article 430

Guide d’utilisation des médicaments cardiologiques disponible sur carpedemm3c.com