

# Anticoagulants en cardiologie pédiatrique et congénitale



Fanny BAJOLLE, Centre de référence M3C

Malformations Cardiaques Congénitales Complexes

Université Paris V, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France



# CHEST

## Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

## Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

### Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

*Paul Monagle, MBBS, MD, FCCP; Anthony K. C. Chan, MBBS;*

*Neil A. Goldenberg, MD, PhD; Rebecca N. Ichord, MD;*

*Janna M. Journeycake, MD, MSCS; Ulrike Nowak-Cöttl, MD; and Sara K. Vesely, PhD*

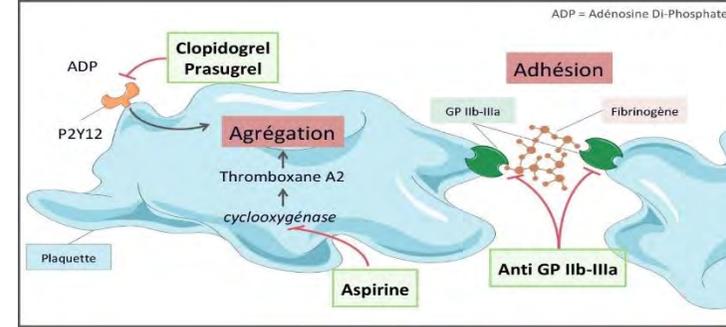
CLINICAL GUIDELINES

 blood advances

## American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

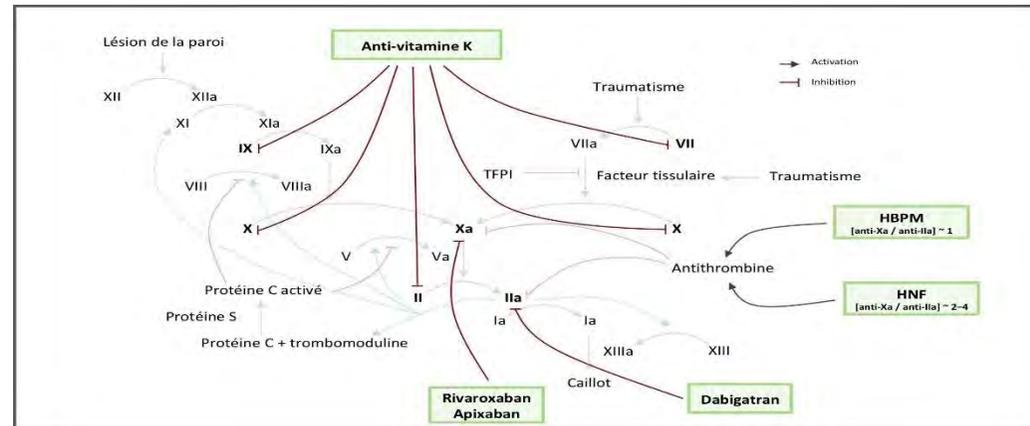
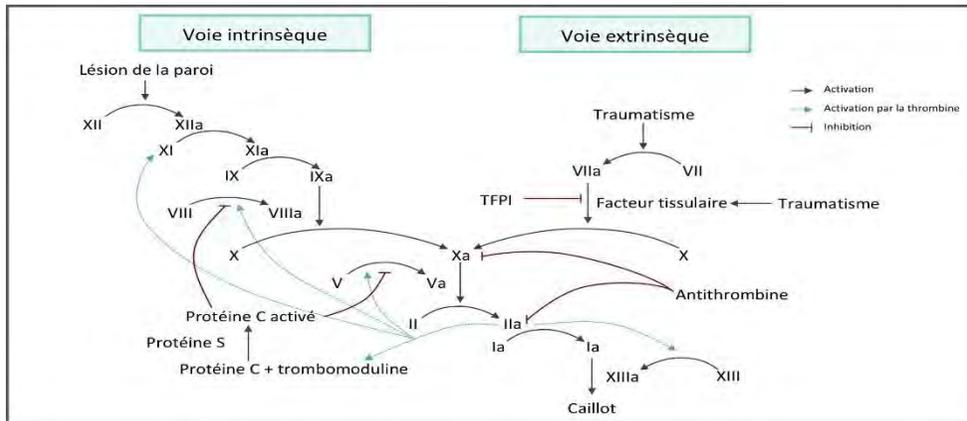
Paul Monagle,<sup>1</sup> Carlos A. Cuello,<sup>2,3</sup> Caitlin Augustine,<sup>4</sup> Mariana Bonduel,<sup>5</sup> Leonardo R. Brandão,<sup>6</sup> Tammy Capman,<sup>7</sup> Anthony K. C. Chan,<sup>8</sup> Sheila Hanson,<sup>9</sup> Christoph Male,<sup>10</sup> Joerg Meerpohl,<sup>11</sup> Fiona Newall,<sup>12,13</sup> Sarah H. O'Brien,<sup>14</sup> Leslie Raffini,<sup>15</sup> Heleen van Ommen,<sup>16</sup> John Wiernikowski,<sup>17</sup> Suzan Williams,<sup>18</sup> Meha Bhatt,<sup>2</sup> John J. Riva,<sup>2,18</sup> Yetiani Roldan,<sup>2</sup> Nicole Schwab,<sup>2</sup> Reem A. Mustafa,<sup>2,20</sup> and Sara K. Vesely<sup>21</sup>

# 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**.

# 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)

Post-opératoire des DCPT

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

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

# 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



# Anticoagulation curative **POST OPERATOIRE**

**HNF en réanimation chirurgicale** à la posologie initiale :

- 300 UI/kg/jour avec anti Xa à H4
- Et après le changement de dose

Puis AntiXa **2 fois par jour** avec deux objectifs d'AntiXa selon indication:

Anti Xa à 0,2 – 0,4 pour toutes les anticoagulations post-op curatives sauf pour RVM

Anti Xa à 0,3 – 0,5 pour les RVM, comme les indications médicales

## **Adaptation des doses**

- Anti-Xa < à la zone thérapeutique : augmenter de 10% - contrôle à H4
- Anti-Xa > à la zone thérapeutique : diminuer de 10% - contrôle à H4
- Anti-Xa dans la zone thérapeutique : ne pas modifier la posologie
- Anti-Xa  $\geq 0,8$  UI/mL : arrêt de l'HNF et contrôle à H4 et si retour dans la zone thérapeutique : reprise en diminuant de 10%

**Contrôle des plaquettes** 2 fois par semaine minimum tant que l'enfant est sous HNF

# Anticoagulation curative **MEDICALE**

**HNF médicale** à la posologie initiale de **500 UI/kg/jour**

Puis Anti Xa à H4

avec un objectif d'Anti Xa à **0,3 – 0,5**

Puis AntiXa **2 fois par jour**

## **Adaptation des doses**

Si anti-Xa inférieur à la cible : augmenter la dose de 10% et contrôler à H4

Si anti-Xa supérieur à la cible : diminuer la dose de 10% et contrôler à H4

Si anti-Xa dans la cible : ne pas modifier la posologie

Si anti-Xa supérieur à 0,8: arrêt de l'HNF et contrôle à H4 et reprise en diminuant de 10 à 20%

**Contrôle des plaquettes** 2 fois par semaine minimum tant que l'enfant est sous HNF

# Héparine: Médicament à haut risque (MHR)

## Traitement curatif

**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

# 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 pique, on peut utiliser Insuflon™ (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 caractéristiques 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 |
| Manifestations cliniques | précédents.   |
| Incidence                | Thromboses artérielles et veineuses   |
| Mécanisme                | 0,1 à 1%  |
| Arrêt du traitement      | Immunologique<br>Indispensable  |

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.

Elle est 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   |

# 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



# 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

$INR = (TQ \text{ du malade} / TQ \text{ du témoin})^{ISI}$

-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)*  | 1,5 à 2,5      |
| Prothèse valvulaire mécanique aortique (RVAo)<br>Myocardite grave<br>Cardiomyopathie restrictive et dilatée sévère (CMR et CMD)<br>Thrombose veineuse centrale<br>Maladie de Kawasaki avec anévrisme coronaire géant<br>Troubles du rythme<br>Indications extra cardio (Lupus, thrombose, SAPL...) | 2 à 3          |
| Prothèse valvulaire mécanique mitrale (RVM)<br>Prothèse mécanique des ventricules uniques  | 2,5 à 3,5      |
| RVM + RVAo   | 3 à 4          |

# 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

### Pour un INR entre 2 et 3

< 20 Kg : commencer avec 2 mg/j  
20- 30 Kg: commencer avec 3 mg/j  
>30 Kg : commencer avec 5 mg/j

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

<20 kg : commencer avec 3 mg/j  
20-30 kg: commencer avec 4 mg/j  
>30 kg: commencer avec 5 mg/j

# Interactions médicamenteuses pédiatriques

Interactions médicamenteuses potentialisatrices des AVK (augmente le risque hémorragique)

## 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**)
- hypocholestérolémiant (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

## 5. Par inhibition de la P-gp et augmentation de la concentration des substrats du CYP2C9

## **-amiodarone**

Interactions médicamenteuses inhibitrices des AVK (augmente le risque thrombotique)

## 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.

# CAT en cas de surdosage

| INR mesuré              | INR cible à 2.5 (2-3)   | INR cible à 3 (2.5-3.5)  |
|-------------------------|---|--|
| <b>INR &lt;4</b>        | Pas de saut de prise, pas d'apport de vitamine K  |  |
| <b>INR ≤4 et &lt;6</b>  | Saut d'une prise, pas d'apport de vitamine K  | Pas de saut de prise, pas d'apport de vitamine K   |
| <b>INR ≤6 et &lt;10</b> | Arrêt du traitement par AVK, 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)  | Saut d'une prise<br>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). |
| <b>INR ≥ 10</b>         | Arrêt du traitement par AVK, 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte)<br><br>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 relais 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 avec une dernière dose le matin de la veille 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.

# Journée d'éducation thérapeutique des enfants traités par anticoagulant de type antivitamine K (AVK) et leurs parents



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 1<sup>er</sup> du titre 1<sup>er</sup> de la liste des produits et  
prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale



# Pourquoi faire de l'ETP?

- But: Standardiser et aider à la prise en charge des problèmes liés aux cardiopathies complexes
- Pourquoi? Evan âgé de 6 ans  $\frac{1}{2}$ 
  - Découverte d'un CMD modérée à l'âge de 3 ans lors d'un écho systématique (maladie de peau)
  - Syncope secondaire à orage rythmique avec pose de DAI quelques mois plus tard (inscription sur liste puis retiré)
  - Dégradation de sa fonction VG avec CMD sévère multittt
  - Inscription sur liste de greffe en juin 2017
  - Mise en place des AVK en octobre 2017....puis super U

ETP AVK, DAI et ICC... peut-être futur transplanté?



# La maladie de votre enfant nécessite la prise d'un traitement AVK

Il y a des risques de complications

- Caillot
- Saignement (17 000 hospitalisations, 9000 AVC, 4000 décès chez l'adulte)

Il faut comprendre le traitement et le surveiller grâce à l'**INR** qui détermine le degré de fluidité du sang de votre enfant

Beaucoup d'accidents sont liés à une insuffisance ou une absence d'éducation thérapeutique.

# Quelles sont les finalités de l'éducation thérapeutique?

- Développer les réactions du patient et de ses parents plus que leurs connaissances
- Autonomiser les enfants et les accompagner vers l'âge adulte
- Créer des outils éducatifs adaptés aux différents programmes (Intérêt du jeu éducatif)
- Maintenir un lien ville-hôpital : Document type adressé aux médecins traitants, aux gynécologues, aux pédiatres
- Mettre en place un contrôle de qualité des programmes d'éducation avec évaluation des programmes, de leurs impacts et de leurs efficacités

# Faire un diagnostic éducatif et éduquer

Accueil

Diagnostic éducatif  
Diaporama

Ateliers  
pratiques

Évaluation par QCM  
Evaluation qualité de vie  
Questionnaire de satisfaction  
Courrier au médecin traitant  
Lien « ville-Hôpital »

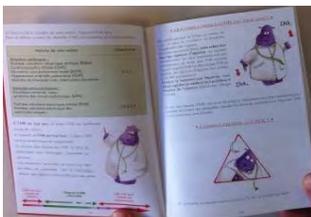
Diagnostic éducatif



Diaporama et anatomie



Livret



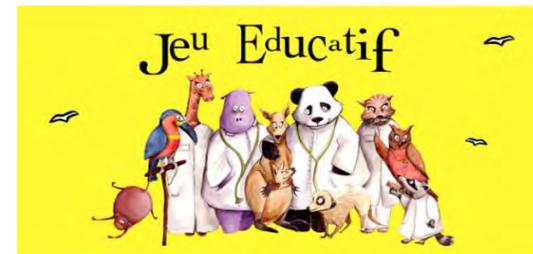
Coagucheck



Pilulier



Jeu éducatif



# Introduction des dispositifs d'auto-mesure de l'INR pour la surveillance des AVK

Distribution et remboursement des dispositifs d'auto-mesure de l'INR en pédiatrie sous couvert d'une éducation standardisée des parents des patients sous AVK

(coût de l'appareil = 800 € (ex-1500 €) et chaque bandelette = 5 euros !)

Conditions strictes pour maintenir le remboursement : respects des conditions d'utilisation (résultat téléphonique systématique, nombre bandelettes...) et recueil de données obligatoire

Communication du résultat au cardiopédiatre pour ajustement de la posologie, via un répondeur téléphonique au 01 71 19 64 47

# Notions concernant la coagulation du sang

- Traitement AVK
  - Anticoagulant ou fluidifiant
  - Limite la formation de caillot ou de thrombus
- Le traitement est vital pour votre enfant :
  - De façon temporaire
  - De façon prolongée (à vie)

# Surveillance biologique

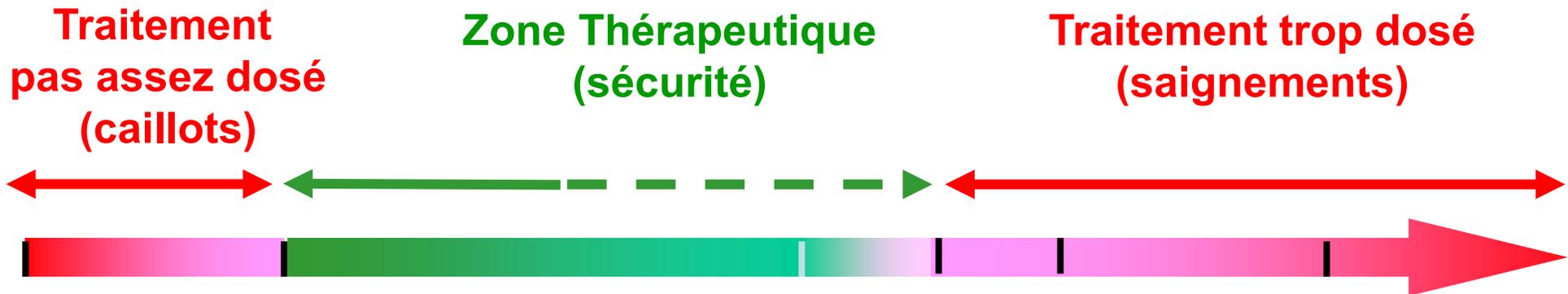
L'efficacité du médicament varie suivant les personnes, il faut donc réaliser des contrôles sanguins durant toute la durée du traitement AVK

# INR

*(International Normalized Ratio)*

L'INR détermine le degré d'anticoagulation du patient

# INR = un résultat à interpréter



# Quel INR pour quelle maladie ?

Tour de table

| Pathologie du patient  | Objectif d'INR |
|--|----------------|
| Dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT)   | 1,5 à 2,5      |
| Prothèse valvulaire mécanique aortique (RVAo)<br>Bioprothèse (3 mois minimum)<br>Myocardopathies: CMD, CMR, CMHR<br>Myocardite grave<br>Thrombose veineuse profonde<br>Maladie de Kawasaki avec anévrisme coronaire géant<br>Troubles du rythme<br>AVC-CHD<br>Indications extra cardiologiques (Lupus, thrombose, SAPL...) | 2 à 3          |
| Prothèse valvulaire mécanique mitrale (RVM)<br>Prothèse mécanique des ventricules uniques  | 2,5 à 3,5      |
| RVM + RVAo   | 3 à 4          |

# Particularités des AVK

Chaque patient réagit :

- de manière différente aux AVK (variabilité individuelle)
- différemment au cours du temps (variabilité temporelle)
- selon sa génétique (hypersensible ou résistant)
- Avec un délai d'action variable des AVK (2 à 4 jours)



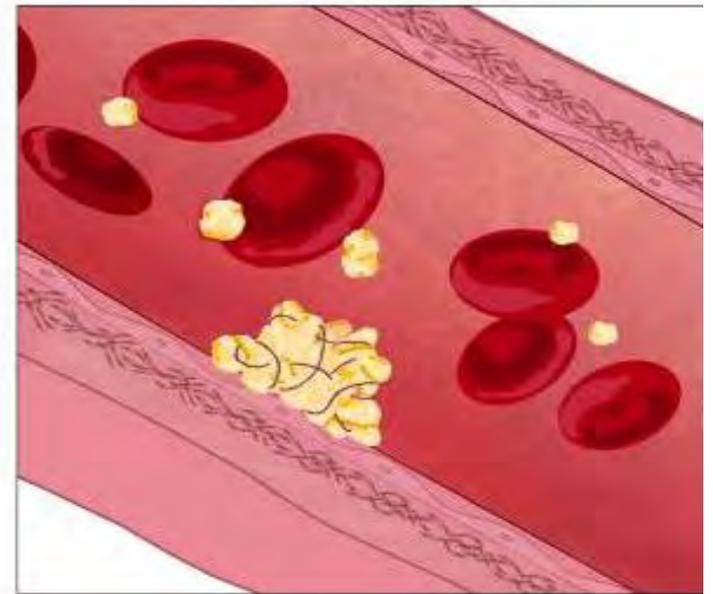
**Contrôles biologiques réguliers  
pour ajustement de la dose**

Les AVK = Traitement qui fluidifie le sang

A = Anti

V = Vitamine

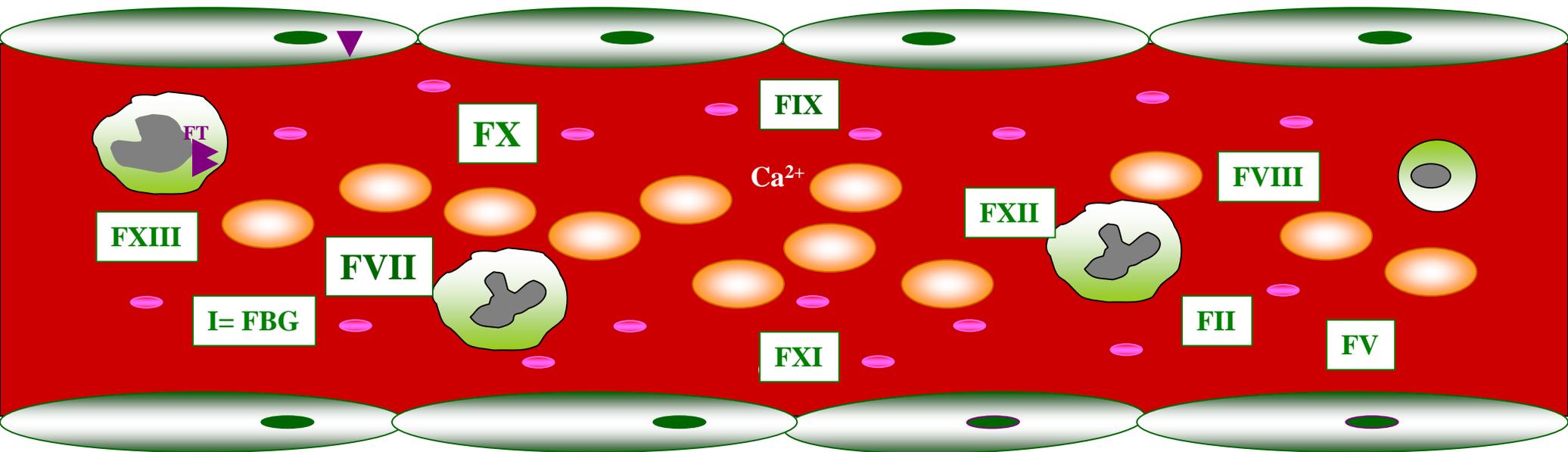
K



INR = mesure la fluidité du sang

# Le système de la coagulation

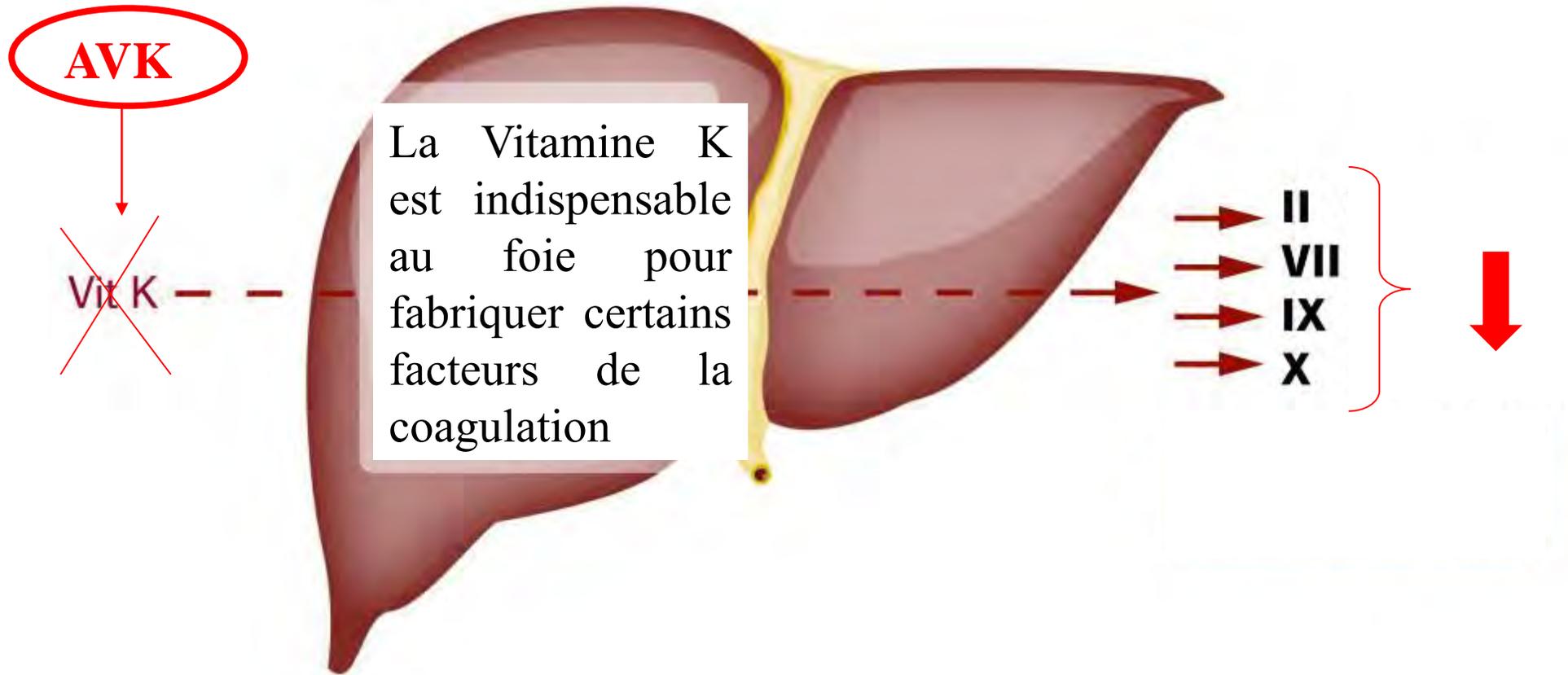
Paroi vasculaire + Plaquettes + Facteurs de la coagulation



# Facteurs de la coagulation

- Facteurs dépendant de la vitamine K : FII, FVII, FIX, FX (diminuent quand on reçoit des AVK)
- Facteurs non dépendant de la vitamine K : permettent de maintenir un certain niveau de coagulation lorsqu'on reçoit des AVK

# Mécanismes d'action des AVK





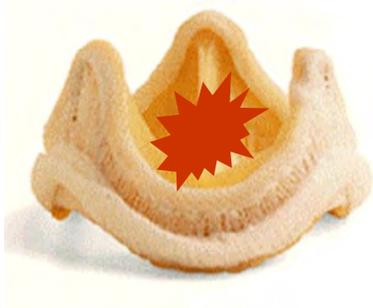
## L'anticoagulation



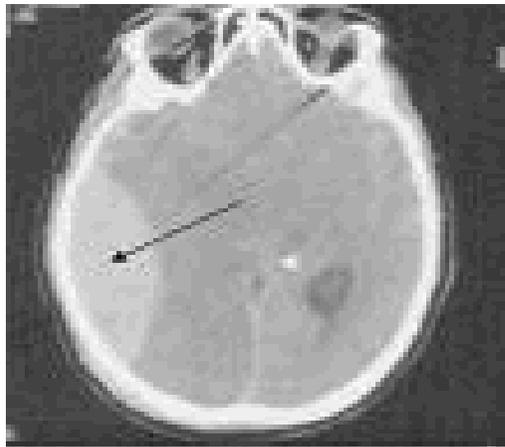
- L'effet des AVK n'est pas immédiat.  
En attendant d'obtenir un INR cible, on anticoagule le patient par de l'héparine (héparine+AVK)
- Quand le sang est assez fluide (INR dans la cible), on arrête l'héparine (Lovenox ou héparine IVSE).

# Les risques sous AVK

Thrombose de valve



Saignement cérébral



Hématome rétro-oculaire



INR trop bas  
= caillot

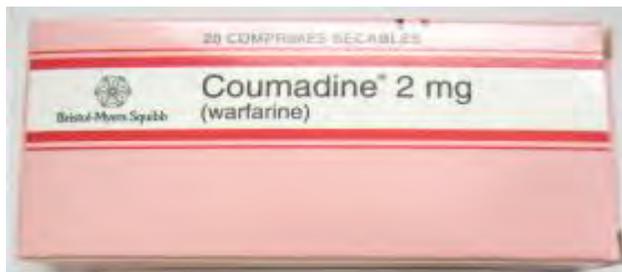
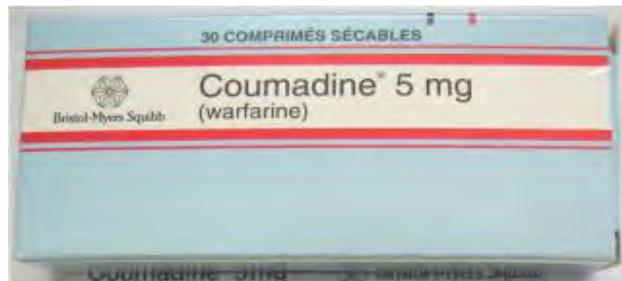
INR trop haut = saignement

# La solution pour limiter les risques ?

## L'éducation des familles !

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

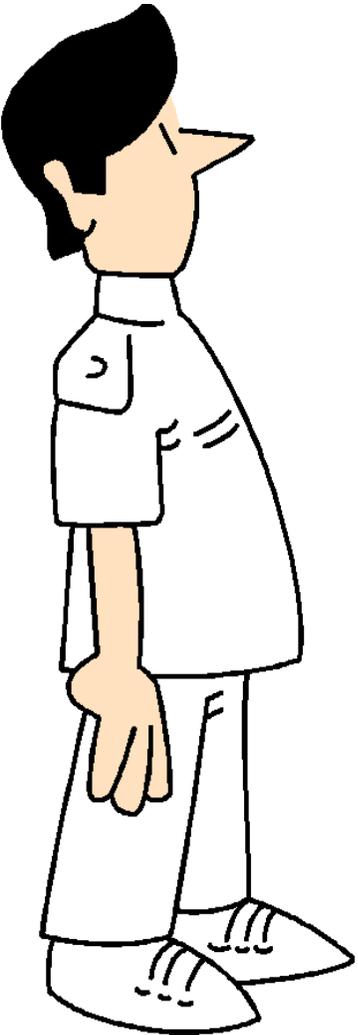
**Préviscan® (Fluindione)**  
**Comprimés à 20 mg**  
**(sécables en 4)**



Au repas du soir, comprimé une fois par jour



# Qui doit savoir que l'enfant prend des AVK ?

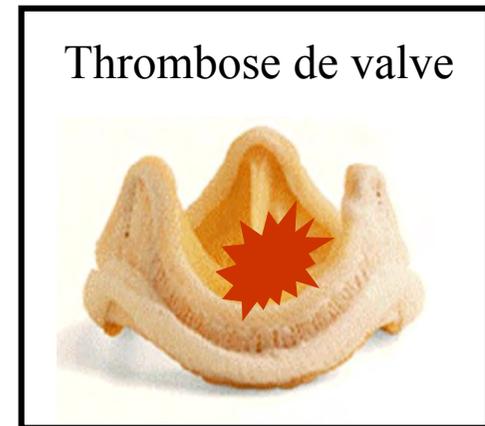


- Le médecin, le chirurgien, l'anesthésiste
- L'infirmière
  - Ne pas faire d'injection intramusculaire pour les vaccins
  - Mais faire des injections sous-cutané (programme vaccinal à respecter, injection de Synagis en sous-cutané)
- Le dentiste
- Le biologiste
- Le kinésithérapeute
- Contre indication de la circoncision
- Contre indication à la pose de boucles d'oreilles, tatouage et piercing!!
- Autocollant sur le carnet de santé!!!

Connaitre les signes d'alerte

# AVK et caillots (INR trop bas)

- Il faut y penser devant
  - Gêne respiratoire
  - Malaises inexplicables
  - Troubles neurologiques



→ Faites un INR et contactez votre médecin



# INR trop bas

Pour éviter la formation de caillots on utilise un traitement anticoagulant par voie injectable  
= ACTION IMMEDIATE

1- A l'hôpital, le traitement est injecté dans les veines ou sous la peau

2- A domicile, il est injecté sous la peau

- Héparine (Lovenox)
- Action immédiate
- Penser à utiliser un pain de glace +/- EMLA

3- Impose un contrôle des plaquettes au labo



# AVK et saignements (INR trop haut)

- Saignements
  - Nez, urines, selles, crachats, vomissements
  - Gencives
  - Gynécologiques (pendant les règles ou en dehors)
  - Hémarthrose (sang sans l'articulation spontané ou après un choc)
- Ecchymoses (bleus) spontanées
- Malaises inexplicables

Groupe sanguin  
de votre enfant?

→ Faites un INR et contacter votre médecin



# AVK et saignements (INR trop haut)

- Gynécologiques (pendant les règles ou en dehors)
  - Consultation gyneco dès les 1eres règles
- Hémarthrose (sang sans l'articulation spontané ou après un choc)
  - Si articulation gonfle ou douloureuse ou hématome visible
  - Consultation en urgence pour échographie de l'articulation et décision thérapeutique

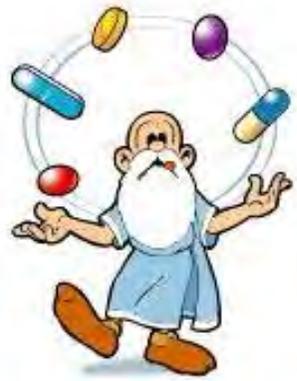
→ Faites un INR et contacter votre médecin



# Surveillance biologique par l'INR



- Détermination de l'INR le matin sans être à jeûn
  - A partir d'une prise de sang au laboratoire d'analyses médicales.  
Le résultat est communiqué par le laboratoire par fax)
  - A l'aide de dispositif d'auto-mesure (CoaguChek XS®) sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt.  
Le résultat est communiqué le jour même par la famille à l'équipe soignante



# En cas de nouveau traitement



- L'automédication est interdite
- Tout médecin doit être informé du traitement AVK de votre enfant
- Tout médecin qui veut prescrire un nouveau traitement doit vérifier qu'il est autorisé (il peut nous contacter si nécessaire)
- Le traitement autorisé et recommandé des douleurs est le Paracétamol (Doliprane, Efferalgan...)



# Attention : Médicaments souvent prescrits en Pédiatrie

Aspirine (Aspégic, catalgine..)



Anti-inflammatoire (Nurofen, Advil...)



Antimycosiques (Daktarin...)

Laxatifs, somnifères, sédatifs, phytothérapie



**en automédication**

**Antibiotiques**

*Ne jamais donner de nouveaux médicaments à votre enfant sans en parler avec votre médecin = pas d'auto-médication, attention herbothérapie*



## En cas de...

- Fièvre élevée prolongée
- Jeûne prolongé
- Gastro-entérite
- Prise d'antibiotique
- Prise d'un nouveau médicament ou arrêt d'un ancien

## En cas de chirurgie programmée

- Arrêt des AVK 5 jours avant
- 1<sup>er</sup> INR de contrôle à H48 de l'arrêt
- Si INR < cible: débiter HBPM x2 par jour
- Si INR dans la cible: recommencer INR le lendemain et ainsi de suite...
  
- Dernière dose d'HBPM le matin de la veille de l'intervention donc
- Pas d'HBPM la veille au soir ni le matin de la chirurgie

# AVK et alimentation

Certains aliments sont riches en vitamine K

Sous AVK on doit avoir simplement une *alimentation équilibrée*

En cas d'alimentation déséquilibrée ces aliments peuvent modifier l'efficacité du traitement (choux, épinards, brocolis, abats...et les suppléments caloriques!)

Attention à la diversification (rapprocher contrôle)

L'alcool peut déséquilibrer les AVK

*Pas de restriction alimentaire mais **alimentation diversifiée**  
et surtout constante dans le temps*

# AVK : oubli !



- En cas d'oubli de prise des AVK :
  - Ne jamais doubler la dose.
  - Si l'oubli < 8 h (avant le coucher), rendre la dose oubliée
  - Si > 8 h (après le réveil), sauter la prise oubliée et prendre son traitement habituel
  - Si besoin, contacter le cardiopédiatre
  - Toujours le noter dans le carnet

# AVK et activités sportives

Eviter les activités à risque de traumatisme (*sports de combat, équitation, BMX, ski...*)



# AVK et puberté

→ La puberté: séance dédiée pour les adolescentes avec une gynécologue spécialisée

→ La grossesse : **Est-ce que le cœur peut tolérer ?**

→ La grossesse Sous AVK peut entraîner des malformations chez le foetus

→ Contraception souhaitable

→ Si grossesse programmée en parler à votre médecin

→ Si retard de règle: test de grossesse rapide

→ Autre traitement lors de la grossesse

**Tour de table qui veut venir ?**

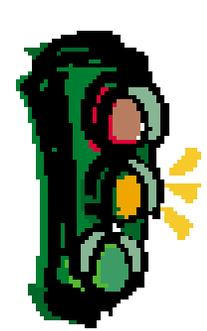
→ Vaccin contre papillomavirus

→ Séance spéciale au renforcement

**CONSULTATION GYNECO SYSTEMATIQUE**

# AVK et voyage

- Contrôler l'INR avant le départ
- Emporter ses médicaments (quantité suffisante pour le séjour)
- Emporter sa carte, son carnet de suivi AVK et le n° de téléphone du ou des médecins qui suivent votre enfant
- L'appareil et les bandelettes (condition de conservation)...



# Prévention de l'endocardite d'Osler

Les **soins dentaires** doivent être organisés par les équipes de cardiologie et de stomatologie pédiatrique (Hôpital Necker, bâtiment Sévres)

Il faut prendre des antibiotiques une heure avant d'aller chez le dentiste si il y a un **traitement de la racine dentaire ou une effraction gingivale** (valves mécaniques, cardiopathie cyanogène, à discuter avec le référent)

Il ne faut pas extraire des dents lorsque l'on prend des AVK sans en avoir discuté avec son cardiologue, brossage des dents régulier, consultation chez le dentiste 2 fois/an.

# Prévention de l'endocardite d'Osler

Toute plaie cutanée doit être nettoyée proprement (+/- désinfection).

En cas de signes locaux de surinfection, il faut consulter!  
Soigner tout panaris

Pas d'antibiotique à l'aveugle

Attention aux ongles incarnés (pied des adolescents, ongles rongés...)

Eviter les tatouages et les piercing

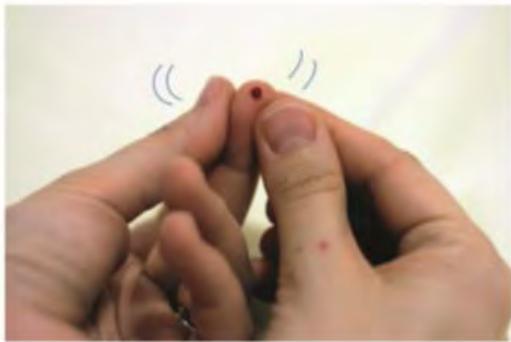
En cas de fièvre sans cause évidente, faire des hémocultures!!!!

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



1. Positionnez fermement l'auto-piqueur sur la pulpe du doigt à 13 h ou 11 h et appuyez sur le bouton de déclenchement jaune.

2. Une fois la pique faite, posez le stylo et **lâchez le doigt de votre enfant**. Attendez plusieurs secondes avant d'appuyer sur la pulpe du doigt pour que la douleur passe et que le vaisseau se relâche. Le sang va sortir plus facilement.



3. Exercez une pression à distance de la goutte afin de faire sortir une belle goutte de sang.



4. Approchez la goutte de sang sur le côté de la zone de dépôt transparente de la bandelette de manière à ce que le sang glisse sur cette zone. Lorsque la quantité de sang est suffisante pour la mesure, le dispositif émet un signal sonore. Il est donc important de ne pas bouger le doigt tant que le sang pénètre par capillarité dans la bandelette. Lorsque la quantité de sang déposée est suffisante, la mesure commence.

# 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) : 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

Deux classes :

- dérivés coumariniques : acénocoumarol, **warfarine**
- dérivé de l'indanedione : fluindione (plus d'initiation de traitement)

Efficacité démontrée et usage ancien, coût faible

Nombreuses interactions médicamenteuses  
CI grossesse et allaitement

Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR

Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR :

- avantage : possibilité d'un suivi
- inconvénient : nécessité d'un suivi pratique courante

Ajustement de la dose basée sur l'INR cible

Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible)

Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP).

Demi-vie :

- acénocoumarol : 8 h
- fluindione : 31 h (risque immuno-allergique, IR, DRESS syndrome)
- warfarine : 35 à 45 h

## AOD

•Deux classes :

- inhibiteurs directs du facteur Xa : **rivaroxaban**, apixaban, edoxaban
- inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran

Efficacité démontrée chez l'adulte (non infériorité) mais usage plus récent  
Coût élevé

Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK  
CI SAPL et grossesse

Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation.  
Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anti-coagulation.

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

Dose fixe

Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : ½ vie, élimination rénale, biodisponibilité...)

Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant :

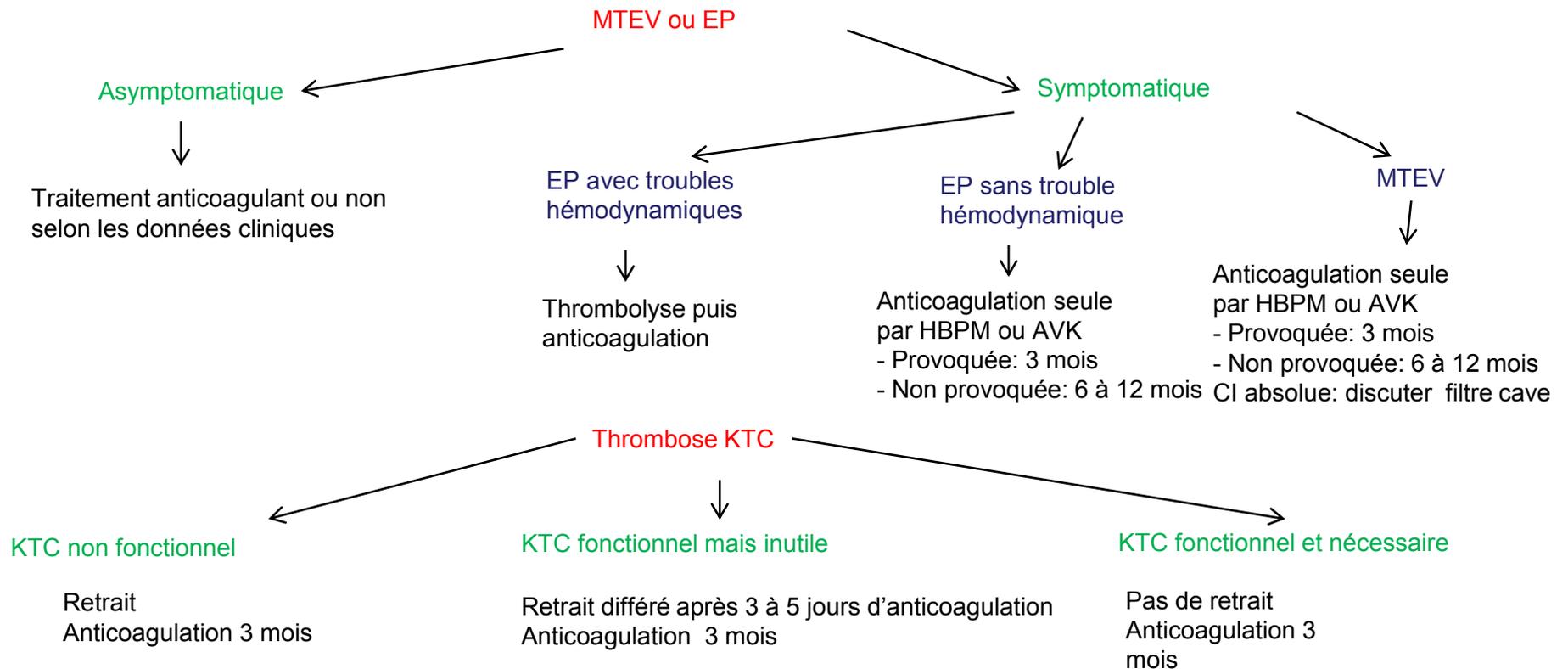
- idarucizumab spécifique au dabigatran
- aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.

Demi-vie :

- apixaban : 8 à 15 h
- dabigatran : 12 à 14 h
- edoxaban : 8 à 10 h
- rivaroxaban : 9 à 13 h
- Betrixaban : 36h

# AOD dans les TVP

## ATU avec AMM imminente



# 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)

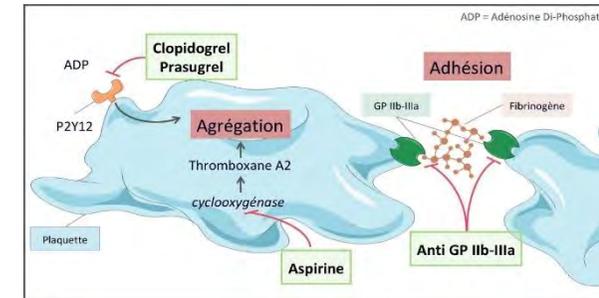
Durée des AAP selon le statut coronaire à un an des Kawasaki (diapo suivante)

## Indications double anti-agrégation (aspirine et clopidogrel)

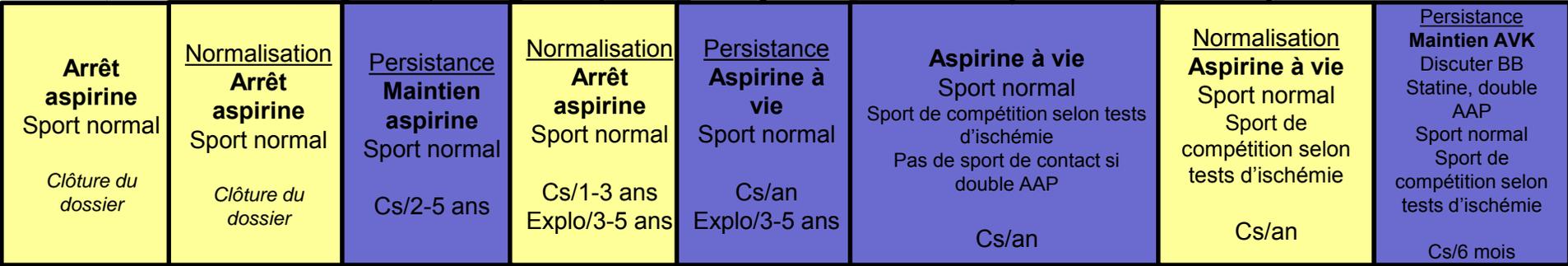
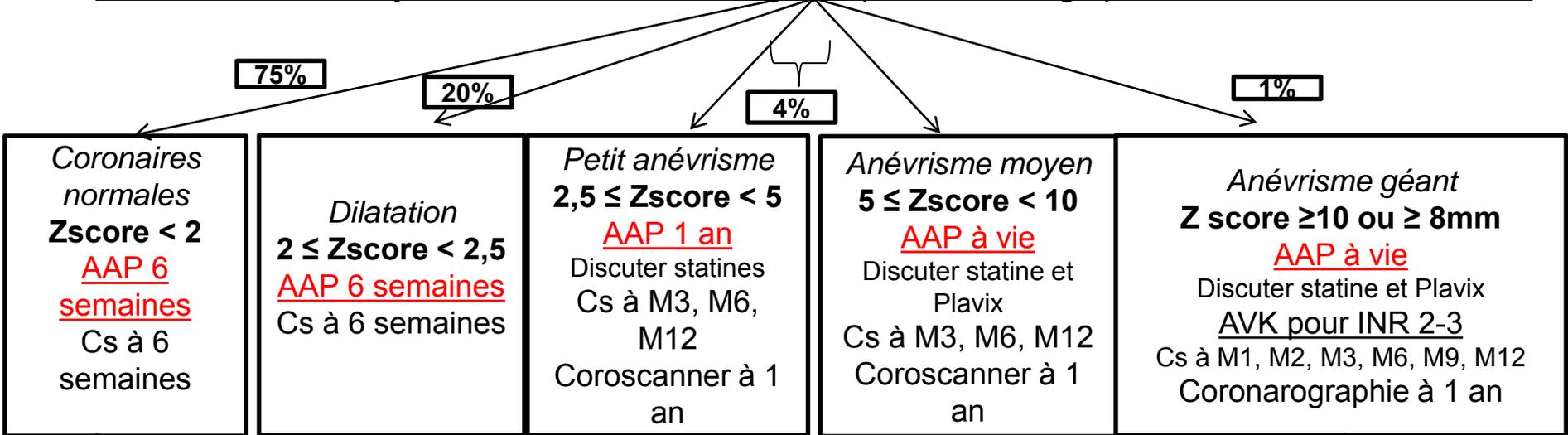
Stenting du canal artériel

Stent coronaire

Kawasaki avec anévrysmes géants persistants +/- sténoses coronaires

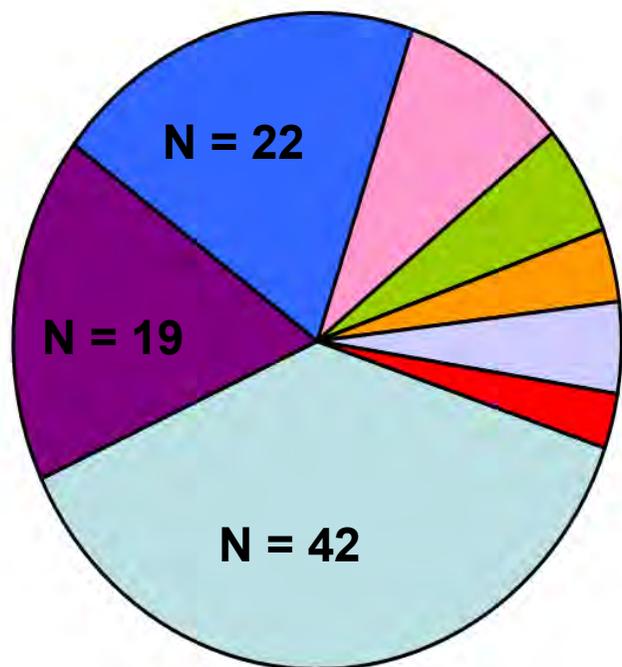


Immunoglobulines IV à 2g/kg sur 12h  
 Aspirine à dose anti-inflammatoire 30-50 mg/kg/j jusqu'à disparition de la fièvre  
 Corticoïdes d'emblée si FDR ou si Résistance  
 Puis relai par dose anti-agrégante plaquettaire (AAP) 3-5mg/kg/j  
 Rythme de surveillance échographique selon échographie initiale



Education et Prévention des FDRCV pour tous !

# Travaux menés sur les AVK au



- RVM = 42
  - RVAO = 19
  - DCPT = 22
  - CMD et CMR = 10
  - KAWASAKI = 6
  - HTAP = 1
  - TVP = 4
  - AVC-CCC = 5
  - TDR = 3
- } RV = 61

Depuis 2008, 550 enfants éduqués avec une file active stable d'environ 120 patients

## Temps passé dans la fenêtre thérapeutique (TTR)

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

Pas de complications thrombotiques, une hémorragie majeure

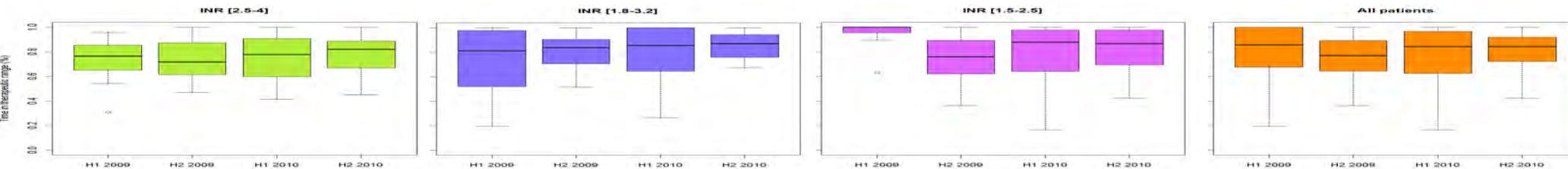
Stabilité du TTR tout au long de l'étude, quelle que soit la génétique:

INR [2.5-4]

INR [1.8-3.2]

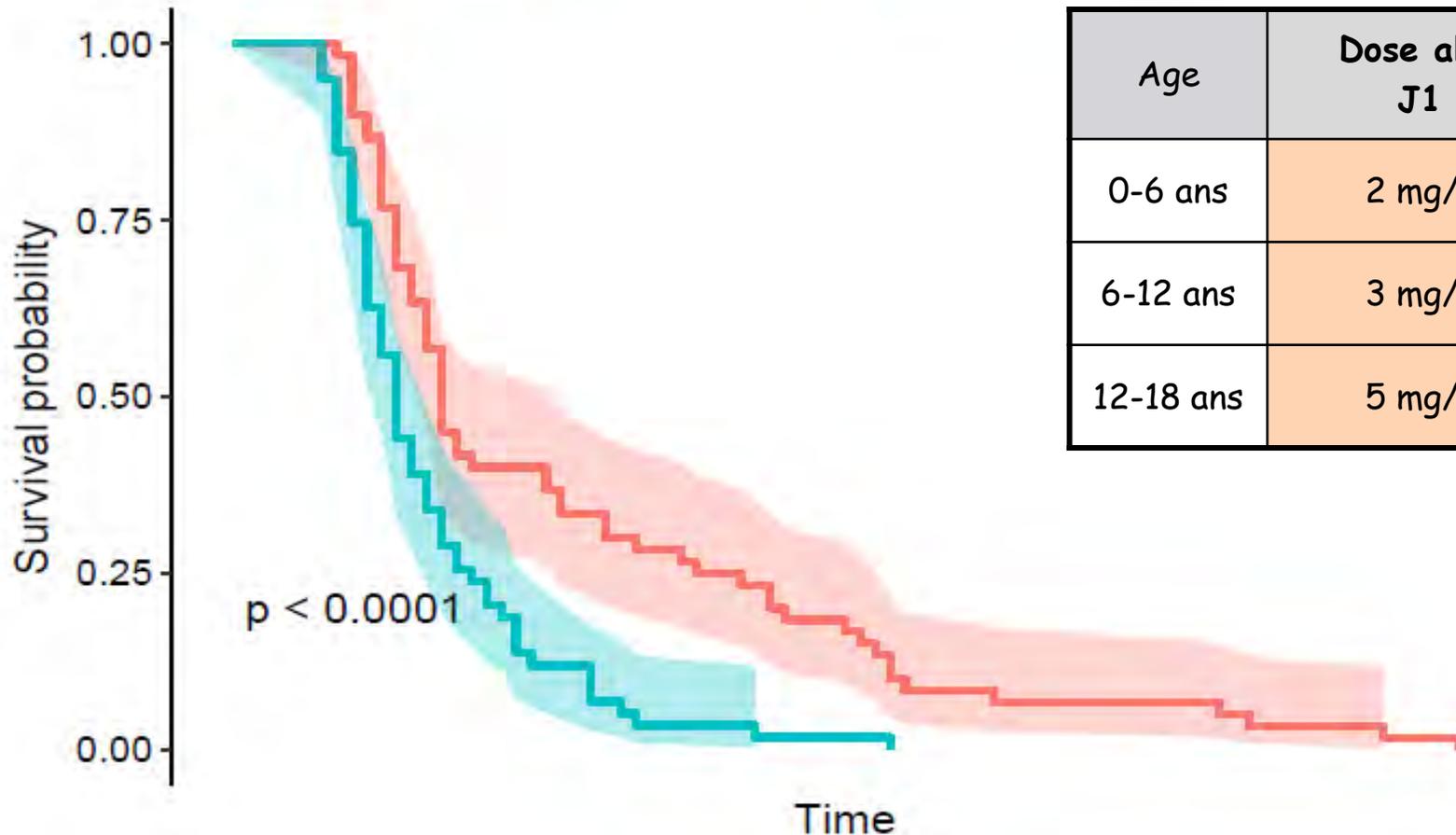
INR [1.5-2.5]

Tous les patients



# Algo de prescription sous couvert d'une anticoagulation efficace

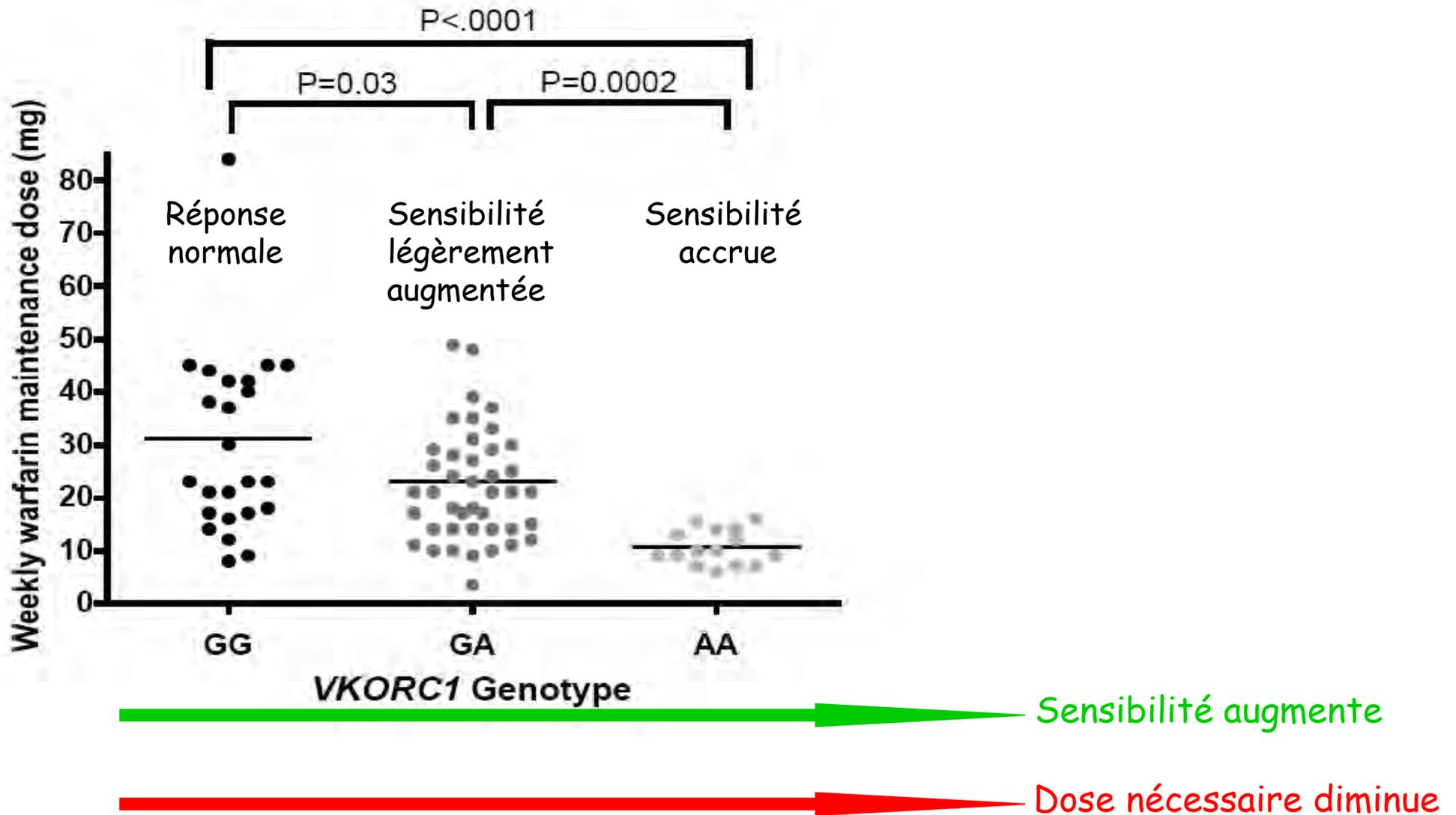
Strata — cohorte=derivation — cohorte=validation



| Age       | Dose algo J1 | Dose algo J2 |
|-----------|--------------|--------------|
| 0-6 ans   | 2 mg/j       | 2 mg/j       |
| 6-12 ans  | 3 mg/j       | 3 mg/j       |
| 12-18 ans | 5 mg/j       | 5 mg/j       |

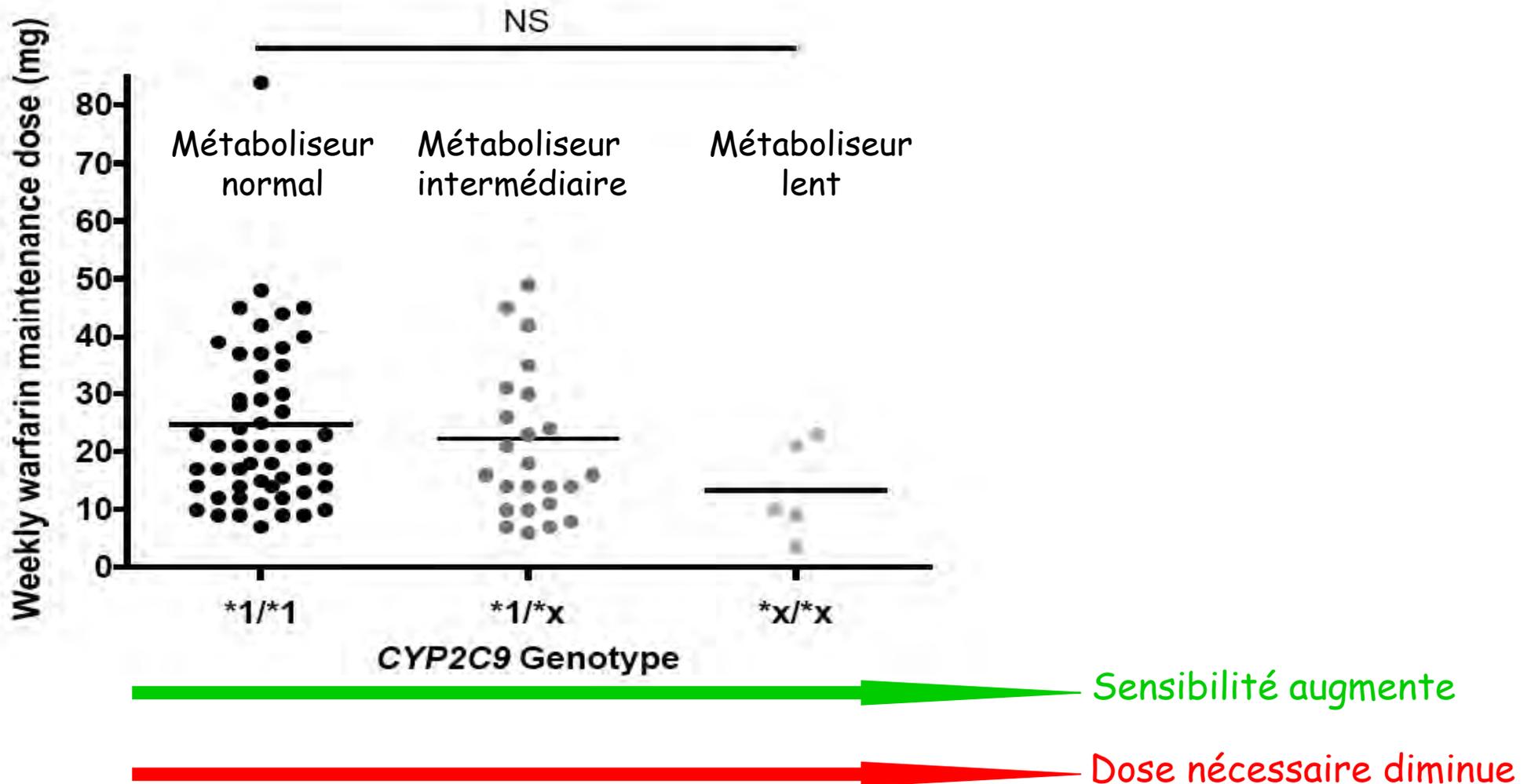
# Mutation dans *VKORC1*

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



# Mutation dans *CYP2C9*

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



# Qualité de vie et AVK

CLINICAL RESEARCH

## Quality of life in children participating in a non-selective INR self-monitoring VKA-education programme



*Qualité de vie des enfants sous AVK participant à un programme d'éducation thérapeutique non sélectif à l'auto-mesure de l'INR*

Pascal Amedro <sup>a,b,\*</sup>, Fanny Bajolle <sup>c</sup>, Helena Bertet <sup>d</sup>,  
Radhia Cheurfi <sup>c</sup>, Dominique Lasne <sup>e</sup>, Erika Nogue <sup>e</sup>,  
Pascal Auquier <sup>b</sup>, Marie-Christine Picot <sup>d</sup>,  
Damien Bonnet <sup>c</sup>

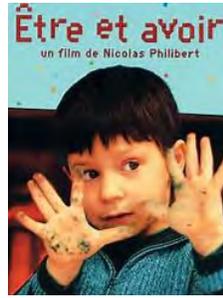
► [Arch Cardiovasc Dis. 2020 Oct 14;S1875-2136\(20\)30199-6. doi: 10.1016/j.acvd.2020.05.022.](#)

Online ahead of print.

## Health-related quality of life correlates with time in therapeutic range in children on anticoagulants with International Normalised Ratio self-monitoring

Hamouda Abassi <sup>1</sup>, Fanny Bajolle <sup>2</sup>, Oscar Werner <sup>3</sup>, Annie Auer <sup>4</sup>, Amandine Marquina <sup>4</sup>,  
Thibault Mura <sup>5</sup>, Kathleen Lavastre <sup>6</sup>, Sophie Guillaumont <sup>4</sup>, Federico Manna <sup>5</sup>, Pascal Auquier <sup>7</sup>,  
Damien Bonnet <sup>2</sup>, Pascal Amedro <sup>8</sup>

# Concepts mis en lumière par les Sciences de l'éducation



- Un échange est une « situation potentielle de développement » où le médiateur agit dans la « zone proximale de développement »
- « zone proximale de développement »: c'est la différence entre le niveau de résolution de problèmes atteint sous la direction et avec l'aide d'adultes, et celui atteint seul
- Les incertitudes et les malentendus dans le dialogue sont des occasions d'adaptation et d'apprentissage
- Co-activité et co-construction lors du suivi « Histoires interactionnelles»
- L'appropriation est « un processus durant lequel quelqu'un prend quelque chose qui vient de quelqu'un d'autre pour le faire sien » (Bakhtine, 1978).

*Mayen, 1999; Vygotski, 1934*

*Vygotski, 1934*

*Gouédard, C., Bajolle, F. & Grazioli, A. 5ème Congrès international UNIRÉS 2014*

# EIG sous AVK

- **L'objectif primaire est d'analyser l'efficacité et sécurité du traitement par AVK** dans une cohorte de 409 patients inclus dans un programme d'ETP labélisé avec un DAM et télésurveillés au sein des CRMR (sur 12 ans, entre 4/10/2008 et 4/11/2020)
  - Bonne efficacité (pas ou peu de thrombose)
  - Sécurité (pas ou peu d'hémorragie)
- **Les objectifs secondaires sont l'analyse des facteurs de risque individuels selon**
  - TTR (in, below, above)
  - INR > 3; 3,5; 4; 4,5; 5
  - Cardiopathie sous-jacente
  - Fenêtre thérapeutique
  - Génotype de la sensibilité aux AVK

| <b>Characteristics of patients (N = 409)</b>      |                    |  |            |
|---|--------------------|--|------------|
| <b>Male sex – no of patients (%)</b>              | 229 (56.0)         |  |            |
| <b>Initiation age (median (IQR)) (years)</b>      | 6.7 (3.2 - 13.2)   |  |            |
| <b>Initiation age groups – no of patients (%)</b> |                    |  |            |
| Under 1 year old                                  | 48 (11.7)          |  |            |
| ]1-6 [ years old                                  | 138 (33.7)         |  |            |
| [6-12] years old                                  | 103 (25.2)         |  |            |
| Upper 12 years old                                | 120 (29.3)         |  |            |
| <b>VKA drugs – no of patients (%)</b>             |                    |  |            |
| Warfarin  | 369 (90.2)         |  |            |
| Fluindione  | 40 (9.8)           |  |            |
| <b>Target INR ranges– no of patients (%)</b>      |                    |  |            |
| (1.5 – 2.5)                                       | 116 (28.4)         | <i>PAH</i>   | 3 (0.7)    |
|   |                    | <i>TCPC</i>  | 113 (27.6) |
| (2 - 3)   | 218 (53.3)         | <i>AoVR</i>  | 47 (11.5)  |
|   |                    | <i>Arrhythmia</i>                                    | 8 (2.0)    |
|   |                    | <i>Cardiomyopathies (DCM and RCM)</i>                | 67 (16.4)  |
|   |                    | <i>Coronary aneurysms after Kawasaki disease</i>     | 29 (7.1)   |
|   |                    | <i>DVT</i>   | 19 (4.6)   |
|   |                    | <i>Extracardiac diseases</i>                         | 3 (0.7)    |
|   |                    | <i>Intracardiac thrombus</i>                         | 3 (0.7)    |
|   |                    | <i>PAH</i>   | 6 (1.5)    |
|   |                    | <i>Stroke with cyanotic congenital heart disease</i> | 12 (2.9)   |
|   |                    | <i>TCPC</i>  | 23 (5.6)   |
|   |                    | <i>TVR</i>   | 1 (0.2)    |
| (2.5 – 3.5)                                       | 69 (16.9)          | <i>Coronary aneurysms after Kawasaki disease</i>     | 3 (0.7)    |
|   |                    | <i>MVR</i>   | 65 (15.9)  |
|   |                    | <i>RCM</i>   | 1 (0.2)    |
| (3 – 4)   | 6 (1.5)            | <i>AoVR + MVR</i>                                    | 5 (1.2)    |
|   |                    | <i>Intracardiac thrombus</i>                         | 1 (0.2)    |
| <b>Times and VKA</b>                              |                    |  |            |
| <b>TTR (median (IQR)) (%)</b>                     | 85.0 (74.1 - 95.1) |  |            |

36 511 INR

4 TIH et rares calcifications trachéales et rare alopecie

2 patients avec resistance genetique aux AVK

Table : Percent of time in the INR range, above the upper limit, and below the lower limit according to the four ranges.

Table 3: Percent of time in the INR range, above the upper limit, and below the lower limit according to the three ranges.

| INR range | Percent of time |                       |                       | p-value* |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------------------|----------|
|           | in the range    | above the upper limit | below the lower limit |          |
| [2.5-4]   | 74% [48-100]    | 19.3% [0-36]          | 5.6% [0-33]           | <0.001   |
| [1.8-3.2] | 85.6% [36-98]   | 6.8% [0-31]           | 4.6% [0-62]           | 0.19     |
| [1.5-2.5] | 89% [57-100]    | 8.2% [0-39]           | 0% [0-23]             | <0.001   |
| Total     | 81.4% [36-100]  | 9.5% [0-39]           | 3.6% [0-62]           | <0.001   |

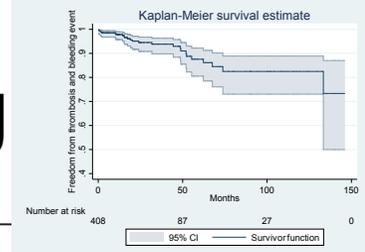
\* The p value concerned the comparison of the percent of time above and below the limits of the therapeutic range in each subgroup.

TTR à 81,4% en 2012

| INR range   | Percent of time       |                       |                       | p-value* |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
|             | In the range          | Above the upper limit | Below the lower limit |          |
| [1.5 - 2.5] | 97.80 [38.30 - 100]   | 1.30 [0 - 14.20]      | 0 [0 - 61.70]         | <0.0001  |
| [2 - 3]     | 80.90 [29.60 - 100]   | 11.40 [0 - 54]        | 4.40 [0 - 59.90]      | <0.0001  |
| [2.5 - 3.5] | 79.10 [29.20 - 98.30] | 15.80 [1.70 - 61.10]  | 2.40 [0 - 38.40]      | <0.0001  |
| [3 - 4]     | 82.95 [70.10 - 92.80] | 8.85 [0 - 20.60]      | 7.10 [3.40 - 9.90]    | 0.001    |
| Total       | 85.05 [29.20 - 100]   | 8 [0 - 61.10]         | 2.20 [0 - 61.70]      | <0.0001  |

\* The p value concerned the comparison of the percent of time above and below the limits of the therapeutic range in each subgroup.

# Thrombosis and major bleeding



|  |                           |                           |
|--|---------------------------|---------------------------|
| <b>Number of INR per month (median (IQR))</b>                        | 2.8 (2.3 – 3.6)           |                           |
| <b>Adverse events with VKA</b>                                       | <b>no of patients (%)</b> | <b>% of patient-years</b> |
| <i>Global severe adverse events</i>                                  | 28 (6.8)                  | 3.36                      |
| Severe hemorrhages   | 18 (4.4)                  | 2.12                      |
| Thrombosis   | 10 (2.4)                  | 1.13                      |
| <i>Minor adverse event</i>   | <b>no of patients (%)</b> | <b>% of patient-years</b> |
| Recurrent minor hemorrhages ( $\geq 3$ )                             | 26 (6.4)                  | 10.58                     |
| <b>Reasons for discontinuation of the study – no of patients (%)</b> |                           |                           |
| Discontinuation VKA  | 183 (44.7)                | } N = 321 (78.5)          |
| Upper 18 years old   | 94 (23.0)                 |                           |
| Heart transplant   | 16 (3.9)                  |                           |
| Death  | 13 (3.2)                  |                           |
| Switch for another monitoring centre                                 | 9 (2.2)                   |                           |
| Switch for a direct oral anticoagulant                               | 6 (1.5)                   |                           |

| VKA indications                                      |                        |                |         |
|--|------------------------|----------------|---------|
| <i>TCPC</i>  | 9.10x10 <sup>-9</sup>  | (0 ; Infinity) | 0.997   |
| <i>Cardiomyopathies (DCM and RCM)</i>                | 1.27x10 <sup>-8</sup>  | (0 ; Infinity) | 0.998   |
| <i>MVR</i>   | 2.79                   | (1.00 ; 7.79)  | 0.0496  |
| <i>AoVR</i>  | 1.10                   | (0.31 ; 3.83)  | 0.889   |
| <i>Kawasaki</i>                                      | 1.17                   | (0.15 ; 8.87)  | 0.882   |
| <i>DVT</i>   | 3.94x10 <sup>-8</sup>  | (0 ; Infinity) | 0.998   |
| <i>Stroke with cyanotic congenital heart disease</i> | 3.82x10 <sup>-8</sup>  | (0 ; Infinity) | 0.998   |
| <i>PAH</i>   | 3.54                   | (0.46 ; 27.11) | 0.223   |
| <i>Arrhythmia</i>                                    | 1.09x10 <sup>-7</sup>  | (0 ; Infinity) | 0.998   |
| <i>AoVR and MVR</i>                                  | 8.93                   | (2.02 ; 39.53) | 0.00392 |
| <i>Intracardiac thrombus</i>                         | 9.20 x10 <sup>-7</sup> | (0 ; Infinity) | 0.998   |
| <i>Extracardiac diseases</i>                         | 1.10 x10 <sup>-7</sup> | (0 ; Infinity) | 0.998   |

| Variables                                     | Multivariate analysis |                |         |
|---|-----------------------|----------------|---------|
|   | Hazard ratio          | 95% CI         | p-value |
| <b>Demographic characteristics</b>            |                       |                |         |
| <i>Age at initiation</i>                      |                       |                |         |
| Under one year old                            | 1.04                  | (0.11 ; 9.49)  | 0.970   |
| Between one and six years old                 | 1.19                  | (0.20 ; 6.99)  | 0.849   |
| Between six and twelve years old              | 0.57                  | (0.050 ; 6.51) | 0.651   |
| <i>Male sex</i>                               | 2.71                  | (0.57 ; 13.00) | 0.212   |
| <b>VKA indication</b>                         |                       |                |         |
| <i>Kawasaki</i>                               | 9.53                  | (2.04 ; 44.49) | 0.00411 |
| <b>Clinical and treatment-related context</b> |                       |                |         |
| <i>TTR</i>                                    |                       |                |         |
| Under 80%                                     | 5.01                  | (0.20 ; 23.94) | 0.043   |

# Conclusion

Les AOD vont peut être diminuer nos indications aux AVK dans les années à venir

La diminution des accidents dus à l'héparine et aux AVK passe par l'implication du personnel soignant durant l'hospitalisation et l'éducation du patient à domicile.