

Anticoagulants en cardiologie pédiatrique et congénitale



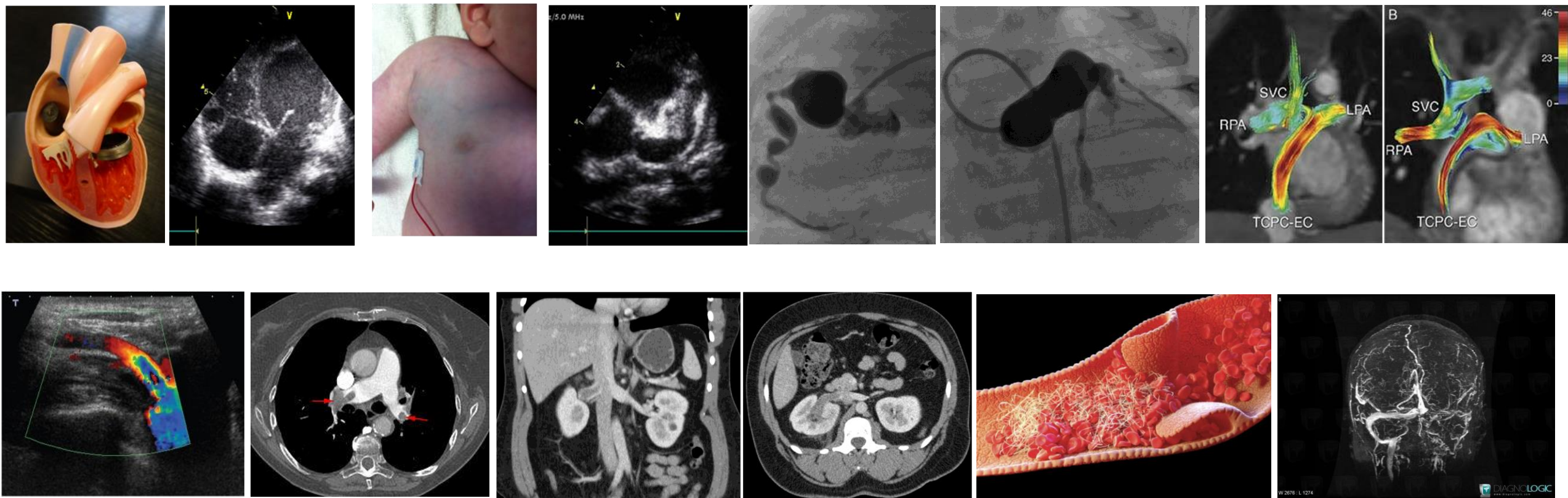
Fanny BAJOLLE, Centre de référence M3C

Malformations Cardiaques Congénitales Complexes

Université de Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique

Indications des anticoagulants

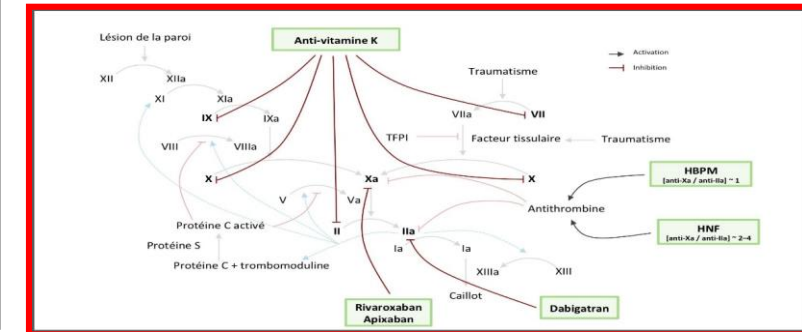
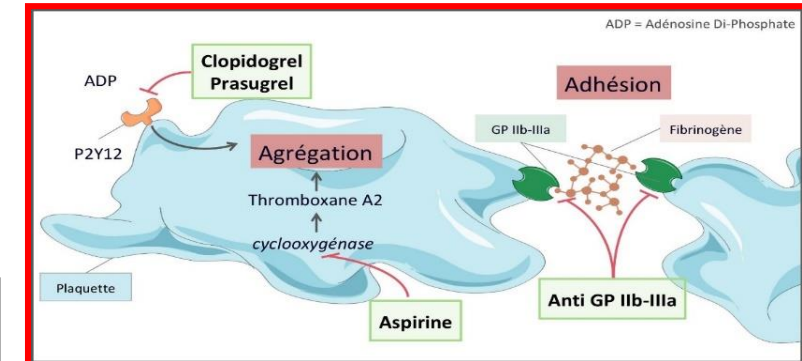
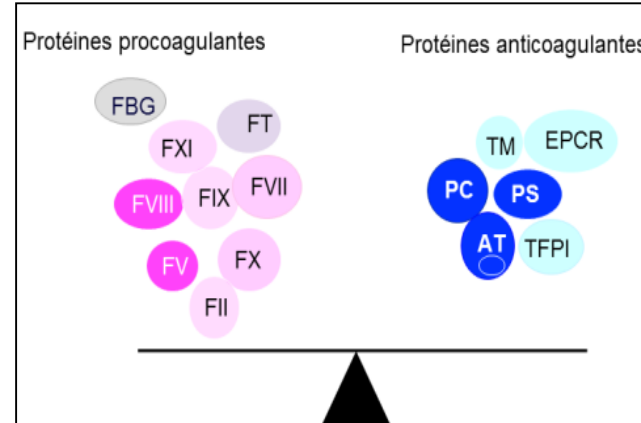
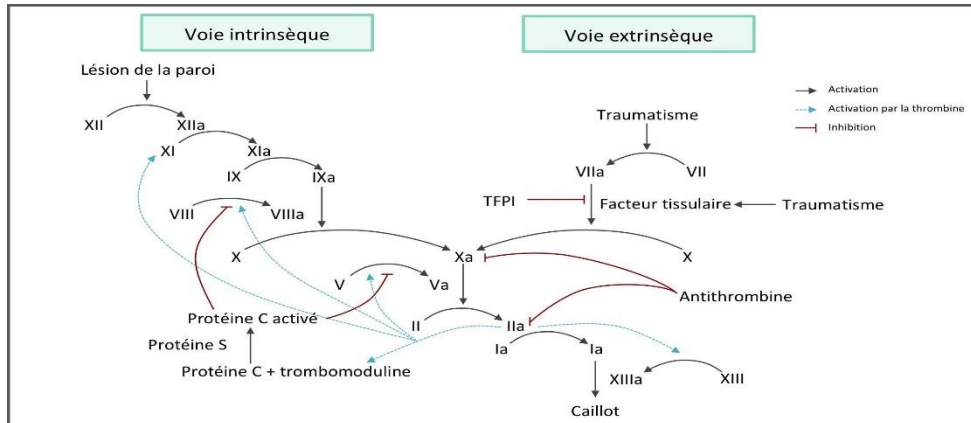




Rappels

3 grands systèmes physiologiques de l'hémostase en équilibre dynamique

- l'hémostase **primaire** avec les plaquettes sanguines
- la **coagulation** faisant intervenir plusieurs 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**.



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-Göttl, MD; and Sara K. Vesely, PhD

Canadian Journal of Cardiology ■ (2022) 1–12

Review

Coagulation and Anticoagulation in Fontan Patients

Josephine F. Heidendael, MD,^a Leo J. Engle, MD,^a Berto J. Bouma, MD, PhD,^a
Anne I. Dipchand, MD, PhD,^b Sara A. Thorne, MBBS, MD,^c Brian W. McCrindle, MD, PhD,^b
and Barbara J.M. Mulder, MD, PhD^a

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

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

A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association

CLINICAL GUIDELINES

 blood advances

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

Paul Monagle,¹ Carlos A. Cuello,^{2,3} Caitlin Augustine,⁴ Mariana Bonduel,⁵ Leonardo R. Brandão,⁶ Tammy Capman,⁷ Anthony K. C. Chan,⁸ Sheila Hanson,⁹ Christoph Male,¹⁰ Joerg Meerpohl,¹¹ Fiona Newall,^{12,13} Sarah H. O'Brien,¹⁴ Leslie Raffini,¹⁵ Heleen van Ommen,¹⁶ John Wiernikowski,¹⁷ Suzan Williams,¹⁸ Meha Bhatt,² John J. Riva,^{2,19} Yetiani Roldan,² Nicole Schwab,² Reem A. Mustafa,^{2,20} and Sara K. Vesely²¹

Monagle P, et al. Blood Advance. 2018;2(22).

Barnes GD, et al. Journal of thrombosis and thrombolysis 2022.

Heidendael JF, et al. Can J Cardiol. 2022

Monagle P, et al. Chest. 2012.

McCrindle BW et al. Circulation. 2017.

Principaux anticoagulants

- Héparine (HNF, HBPM/Héparinoïdes)
- Antithrombine (post-opératoire essentiellement)
- AVK (*plutôt au-delà de 6 semaines de vie*)
- Fibrinolytiques (Urokinase, tPA)
- Anticoagulants Oraux Directs (AOD), intérêt des PIP

- EINSTEIN Junior (Rivaroxaban vs SOC in TVP): **AMM pour les TVP pédiatriques depuis avril 2022 (après 5 jours d'Héparine!)**
- UNIVERSE (Rivaroxaban vs Aspirine dans DCPT)
- ENNOBLE-ATE (Edoxaban vs SOC dans DCPT, Kawasaki et CMD)
- SAXOPHONE (Apixaban et CHD vs SOC)
- PREVAPIX-ALL (Apixaban et leucémie vs nothing)...

Anticoagulant	Année de découverte	Première étude chez l'adulte	Première étude chez l'enfant	Première étude prospective ped
Héparine	1916	1934	1954	1994
Warfarine	1929	1954	1976	1994
HBPM	1970	1980	1993	1996
AOD	2000	2010	NA	>2010

Les traitements actuels de l'enfant sont fondés sur des études de cas ou de cohortes, ou extrapolés des données recueillies chez l'adulte

Extrapolation de l'adulte MAIS différences majeures : épidémiologie, critères hémostatiques, pharmacocinétique, difficultés d'abord vasculaire, formes pédiatriques inexistantes, difficultés d'utilisation des AVK (vit K du lait maternel $\neq$ des laits artificiels)

Monagle P, et al. *Blood Advance*. 2018;2(22) : 3292–3316

Nowak-Gottl U, et al. *Thromb res*. 2015;135 :S41-S43

Hurtaux-Roux, et al. *Anesth Reanim*. 2018;4 :290–299



Anticoagulation chez l'enfant: comment prescrire et suivre une héparinothérapie IVSE

- indications chirurgicales
- indications médicales
- indications post cathétérisme

Pharmacologie

Les héparines catalysent l'inactivation de plusieurs facteurs de la coagulation par l'antithrombine (AT)= Co-facteur de la AT III qui inhibe les facteurs IIa et Xa (IXa, XIa, XIIa)

Administration parentérale exclusive

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

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)



Médicament à haut risque (MHR)

Feuille de suivi OBLIGATOIRE

SURVEILLANCE TRAITEMENT ANTICOAGULANT 2021							
Unité médicochirurgicale de cardiopédiatrie							
Etiquette patient		Date d'initiation de l'héparine :					
		Date d'initiation des AVK :					
		Nom de l'AVK :					
Objectif antiXa sous HNF		HNF 0,2-0,4		Toute indication chirurgicale d'anticoagulation sauf RVM			
2 Anti Xa par jour		HNF 0,3-0,5		RVM et indications médicales			
Objectif antiXa sous HBPM		HBPM 0,5-1					
Date	HBPM / HNF	Dose héparine (UI /kg/j)	AntiXa	Dose AVK (mg)	INR	Plaquettes (G/	Education AVK

La fonction rénale doit être vérifiée avant un traitement par Héparines

Surveillance plaquettes

- 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

HNF POST OPERATOIRE

HNF en post-opératoire à la posologie initiale de **300 UI/kg/jour Puis Anti-Xa à H4**

Deux zones thérapeutiques selon l'indication :

- Anti-Xa : **0,2 – 0,4 UI/mL** pour toutes les indications post-op sauf RVM et Berlin heart
- Anti-Xa : **0,3 – 0,5 UI/mL** pour les RVM, assistances et indications médicales

Puis Anti-Xa **4 fois par jour** au début → 2 fois/j si antiXa stable

Indications chirurgicales : Anti-Xa : 0,2 – 0,4 UI/mL

- Prothèse valvulaire mécanique (aortique, pulmonaire, tricuspide)
- Anastomose systémico-pulmonaire par tube de Goretex
- Norwood/Blalock et Norwood/Sano
- DCPT
- Tube VD-AP valvé Contegra-Venpro
- Prothèse valvulaire biologique (bioprothèse pulmonaire et aortique)
- Anneau valvulaire intracardiaque
- Plastie valvulaire avec patch péricarde
- Réimplantation/plastie coronaire/maladie coronaire du greffon (relais aspirine H24)
- ALCAPA avec dysfonction VG (FE < 30%) ou contraste spontané intracardiaque

Indications chirurgicales : Anti-Xa : 0,3 – 0,5 UI/mL

- Prothèse valvulaire mécanique (mitrale, systémique des VU et tricuspide des DD)
- ECMO/ Berlin Heart
- DCPT avec Failing Fontan (au cas par cas)

Pas d'anticoagulation

- DCP
- Homogreffe
- Senning & Mustard
- Switch
- Norwood modifié type Necker

HNF MEDICALE

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

Puis Anti-Xa à H4

Une Zone thérapeutique:

- Anti-Xa : **0,3 – 0,5 UI/mL**

Puis Anti-Xa **2 fois par jour**

En cas de bolus initial, posologie de 75 à 100 UI/Kg

Indications médicales

- Anévrysmes coronaires géants de la maladie de Kawasaki
- Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde
- Thrombose veineuse sur KTC
- Thrombose artérielle
- CMD/CMR/Myocardite grave
- Troubles du rythme
- ECMO/ Berlin Heart
- Indication extra-cardiaques: SAPL, LED, syndrome néphrotique...

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%

ANTICOAGULATION post KT:

- Prothèses CIA/CIV
- Valvulation pulmonaire percutanée (Edwards Sapiens ou P-Venus ou Melody)
- stenting AP, stenting artères rénales, embolisation fistule coronaire
- Stenting canal artériel

Prothèse percutanée CIA ou CIV

- Lovenox 100UI/kg/12h (3 injections au total dont la première au KT)
- Aspirine pour 6 mois

Valvulation percutanée pulmonaire (Edwards, Venus ou Melody)

- Lovenox 100UI/kg/12h (3 injections au total dont la première au KT)
- Aspirine à vie (sauf si anticoagulants type AVK ou AOD pour une autre raison comme des troubles du rythme, dans ce cas, reprise des anticoagulants)

Fermeture fenêtre DCPT

- Lovenox 100UI/kg/12h (3 injections au total, première dose au KT)
- Aspirine en plus de la coumadine

Fistules coronaires

- Héparine IVSE 24-48 h puis anticoagulation ou anti agrégation (selon anatomie)

Stents vasculaires

- Lovenox 100UI/kg/12h (3 injections au total dont la première au KT)
- Aspirine pour au moins 6 mois (sauf stent en position aortique)
- Stent coronaire : Aspirine + Plavix pendant 12 mois puis Aspirine à vie
- Stent artériel <4mm: Aspirine + Plavix pendant 6 mois
- Stent canal artériel: HNF 48h puis Aspirine + plavix sauf si à jeun: garder anticoagulation IV

Cas particulier du stent de canal artériel

HNF 48h

Puis Aspirine + Plavix

jusqu'au 2ème temps chirurgical

Pour les patients anticoagulés avant le cathétérisme:

- Baisse ou arrêt de l'anticoagulation par AVK ou AOD (à organiser lors de la cs AG)



Anticoagulation chez l'enfant: comment prescrire
et suivre un traitement par HBPM sous-cutané

HBPM en sous-cutané à la posologie initiale de Enoxaparine (LOVENOX[®]) en deux injections par jour:

- 100 UI/kg/12h après 2 ans
- 120 UI/kg/12h (3 mois – 2 ans)
- 150 UI/kg/12h (0 – 3 mois)

Anti-Xa après **la 3ème** injection entre H4-H6

Zone thérapeutique anti-Xa : **0,5 – 1 UI/mL**

HBPM en sous-cutané à la posologie initiale de Tinzaparine (INNOHEP[®]) en une injection par jour :

175 UI/kg/24h pour > 40 kg et après 10 ans

Pour les plus jeunes

200 UI/kg/24h (5 ans– 10 ans)

240UI/kg/24h (12 mois – 5 ans)

250 UI/kg/24h (2 mois – 12 mois)

275 UI/kg/24 h (0 – 2 mois)

Attention dilution pour les moins de 17 kg (voir protocole)

Anti-Xa après **la 2ème** injection entre H4-H6

Zone thérapeutique anti-Xa : **0,5 – 1 UI/mL**

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).



Protocole d'administration de l'Innohep en pédiatrie

- **Présentations à Necker** : seringues de 10 000 UI et 14 000 UI.
- **Enfants > 17 Kg** (dose à administrer > 4000 UI) : éliminer le volume excédentaire de la seringue en utilisant la graduation et en maintenant la seringue **vers le bas**.



- **Enfants < 17 Kg** : à l'aide de l'Abaque ci-joint, procéder comme indiqué ci-dessous pour la dilution à partir d'une seringue d'**Innohep à 10 000 UI / 0,5 mL**.

1. Matériel - 1 seringue de 10 000 UI - 1 seringue de 1, 5, 10 ou 20mL - 1 pompeuse - 1 seringue de 1ml - 1 aiguille sous cutanée.		2. Vider la totalité de la seringue d'Innohep dans la seringue de 1, 5, 10 ou 20mL. Ajuster le produit au sommet de la seringue puis adapter la pompeuse		3. Compléter avec du NaCl 0,9 % jusqu'au volume total souhaité (se référer au tableau).	
4. Introduire de l'air pour permettre l'agitation. 		5. Effectuer 10 agitations par retournement.		6. Injecter le volume à administrer dans la seringue de 1mL (se référer au tableau).	
7. Adapter l'aiguille sous cutanée sur la seringue de 1mL. Ne pas introduire une bulle d'air. Réaliser l'injection au patient.					

Exemple pour un patient de 4,0 Kg, âgé de 2 à 12 mois. Dose prescrite à administrer : 1000 UI. Dans une seringue de 5mL, injecter la totalité de la seringue, soit les 0,5mL d'Innohep 10 000 UI puis compléter avec du NaCl 0,9 % jusqu'à 4mL. Introduire de l'air et agiter. Volume à administrer au patient = 0,40 mL de la seringue préparée.

Traitement préventif

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!



Complications de l'héparinothérapie

- **Surdosage** : utilisation de sulfate de protamine à la dose de 1mg pour 100UI d'héparine
- **TIH** : Thrombopénie induite par l'héparine qui survient entre **4 et 14 jours** après l'instauration du traitement, parfois plus précoce si exposition dans les 3 mois précédents (**0,1 à 1%**).
- Formation de complexe entre l'héparine injectée et le PF4 libéré par les plaquettes dès que celles-ci sont activées (complexe Héparine-PF4).
- Mécanisme immuno-allergique qui se complique de **manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses**, potentiellement mortelles en l'absence de traitement.
- Effet secondaire le plus grave des inhibiteurs de l'activité des facteurs de la coagulation antithrombine-dépendants avec une vraie prépondérance avec **l'HNF**.

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

M3C Necker (centre pédiatrique++)

10 000 CEC en 14 ans

4 TIH ~ 0.04%



En cas de TIH: recommandations



- Arrêt immédiat du traitement/ Appel du laboratoire d'hémostase du site
- Recherche de thromboses AV et dosage des D-Dimères/fibrinogène (très augmentés)
- Discuter dosage Ac antiPF4 selon score de risque avec le référent hémostase
- Contre-indication définitive à l'héparine (certificat si TIH confirmée)
- Déclaration obligatoire par la pharmacovigilance
- Remplacer par ORGARAN® (Danaparoïde sodique injectable, 750 UI anti-Xa/0.6 ml)
- Contacter le laboratoire d'hémostase pour aide à la prescription
 - Possibilité de formes croisées donc maintien du contrôle des plaquettes
 - Dosage de l'Anti-Xa avec calibration spécifique (informer le laboratoire)
- Demi-vie longue et accumulation en cas d'IR donc contrôle de la fonction rénale avant toute introduction et surveillance en cas de traitement prolongé
- Intérêt du relai précoce Héparine-AVK



Anticoagulation chez l'enfant: comment prescrire
des AVK ou des AOD



Relai 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

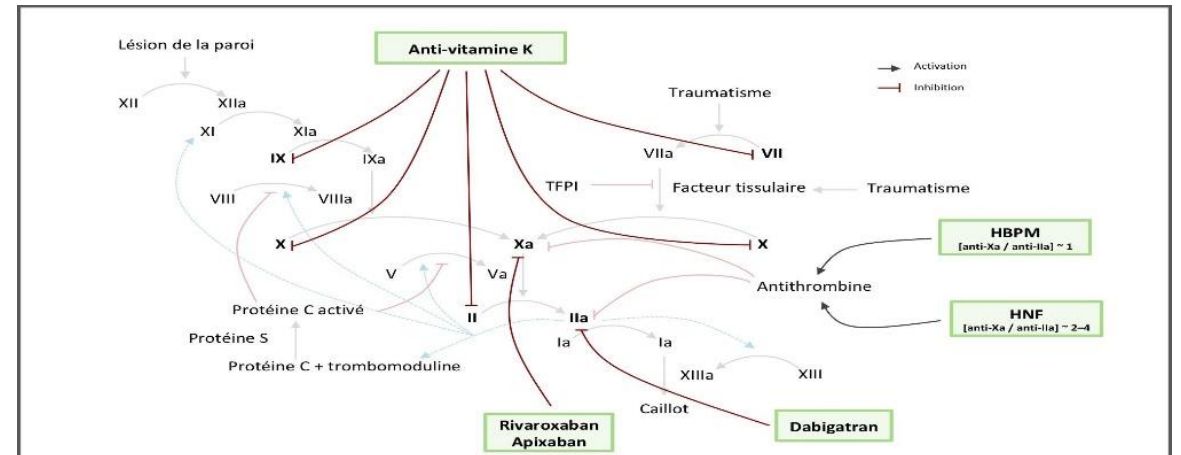
- diminuer la fréquence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), en réduisant la durée d'exposition à l'héparine à moins de 1 semaine
- permettre un chevauchement plus long de 4 à 5 jours entre les 2 traitements; les AVK provoquant une chute précoce de la protéine C (potentiellement thrombogène),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

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 par un blocage du cycle de la vitamine K.

Facteurs vitamino-K dépendants:

- II
- VII
- IX
- X
- protéine C
- protéine S



Contre-indications

Syndrome hémorragique ou maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise

Switch héparine-AVK

- Poursuite de l'héparinothérapie tant que le traitement AVK n'est pas efficace
- Les AVK doivent être initiés sous-couvert d'une Héparinothérapie efficace
- Donner l'AVK le soir (adaptation posologique le soir même en fonction des 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 réguliers jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique, stable sur 2 INR successifs

L'arrêt de l'Héparine n'est possible qu'après l'obtention de 2 INR successifs dans la zone thérapeutique

Surveillance

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

COUMADINE au M3C

Posologie initiale pour les deux premières prises.
INR à J3 et ajuster la posologie selon algorithme.
Stop héparine après 2 INR dans la cible.

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

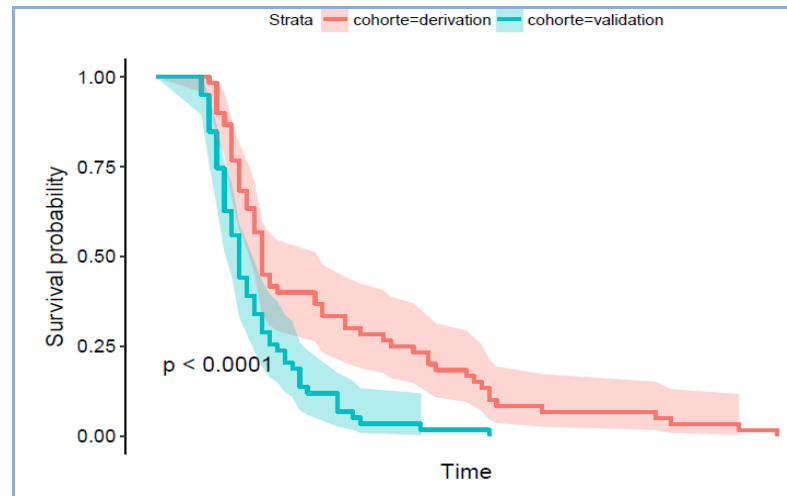
Pour un INR entre 2,5 et 3,5 et entre 3 et 4

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

Modèle (Chest 2012)
0,2 mg/kg

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

Modèle (Monagle 2018)
0,1 à 0,2 mg/kg



AOD

RIVAROXABAN (AMM avril 2022)

Indication: Thrombose veineuse profonde chez l'enfant après 5 jours d'anticoagulation par HNF ou HBPM.

Pas de surveillance biologique spécifique.

Formation par le pharmacien (reconstitution solution buvable ou cp)+ Education thérapeutique + carte patient.

Moins de 2 ans: 1 à 3 mois

Plus de 2 ans : 3 mois minimum

Posologie:

1ère dose à l'arrêt de l'HNF ou Lovenox.

- 2,6 à < 3 kg : 0,8 mg x 3/j
- 3 à < 4 kg : 0,9 mg x 3/j
- 4 à < 5 kg : 1,4 mg x 3/j
- 5 à < 7 kg : 1,6 mg x 3/j
- 7 à < 8 kg : 1,8 mg x 3/j
- 8 à < 9 kg : 2,4 mg x 3/j
- 9 à < 10 kg : 2,8 mg x 3/j
- 10 à < 12 kg : 3 mg x 3/j
- 12 à < 30 kg : 5 mg x 2/j
- 30 à < 50 kg : 15 mg x 1/j
- ≥ 50 kg: 20 mg x 1/j

ETUDE CANINES

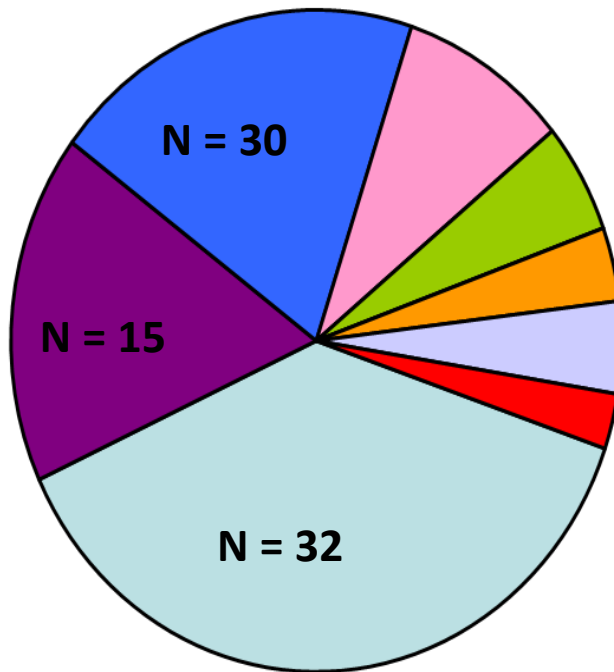
TVP chez les nouveau-nés < 28 jours: contacter les ARC

Monagle P et al. Chest.2012

Low C and rafini L. Pediatr drugs.2015

Monagle P et al. Hematology. ASH -2018

Population sous AVK en 2023 au M3C



RVM = 32

RVAO = 15

DCPT= 30

KAWASAKI = 12

CMD et CMR = 3

AVC et cardiopathie cyanogène = 5

TDR et cardiopathie = 1

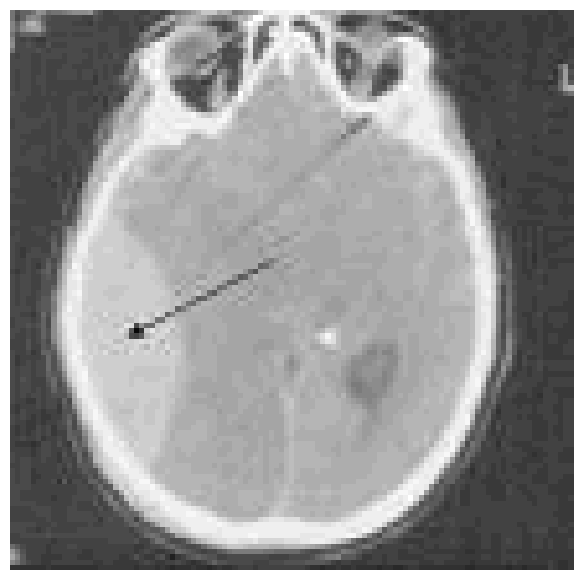
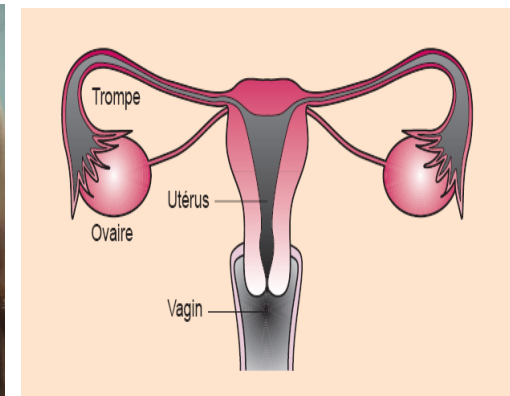
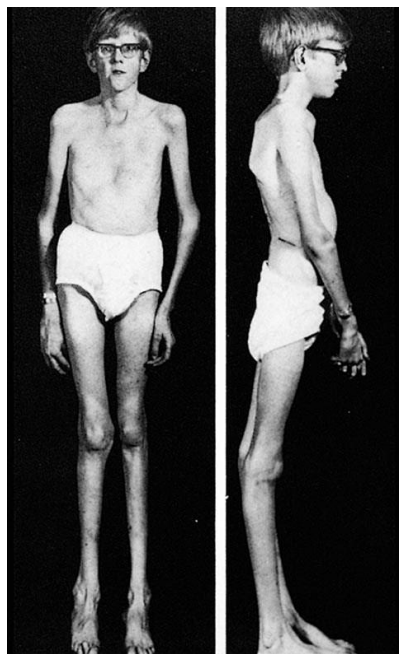
Depuis 2008, 600 enfants éduqués avec une file active stable d'environ 110 patients

Quel INR pour quelle pathologie ?

INDICATIONS	Objectif d'INR
Dérivation cavo-pulmonaire totale des ventricules uniques (DCPT) au M3C*	1,5 à 2,5
Prothèse valvulaire mécanique aortique (RVAo) Cardiomyopathie dilatée (CMD) inscrite sur liste de TC (FE < 30% au M3C*) Cardiomyopathie restrictive (CMR) Myocardite grave en phase aiguë Maladie de Kawasaki avec anévrisme coronaire géant Troubles du rythme avec risque de thrombus intra-cardiaque Thrombus intra-cardiaque, fistules coronaires Thrombose veineuse profonde (sur KTC, thrombose veine rénale, cérébrale...) Embolie pulmonaire Indications extra cardio (SAPL, syndrome néphrotique, Syndrome de Protée...)	2 à 3
Prothèse valvulaire mécanique mitrale (RVM) ou des ventricules uniques	2,5 à 3,5
RVM + RVAo	3 à 4



Limiter les complications



« L'information
laisse le patient
passif, l'éducation
le rend acteur »

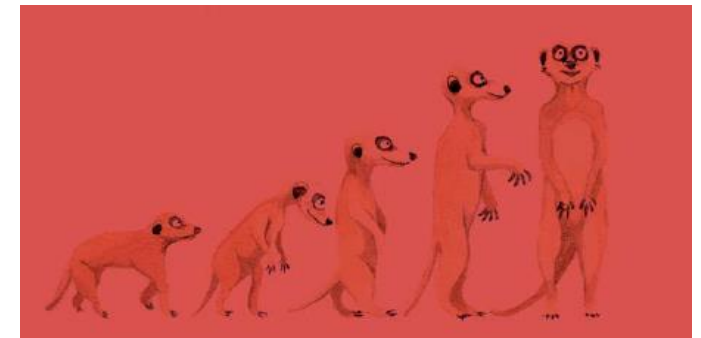
Education thérapeutique du patient

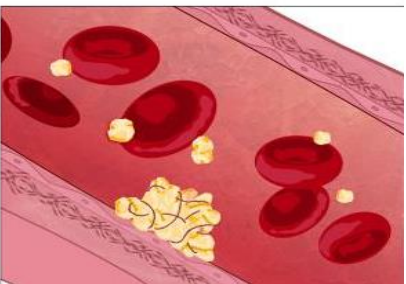
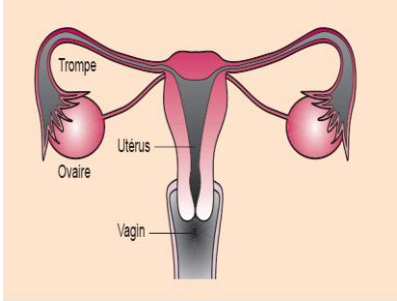
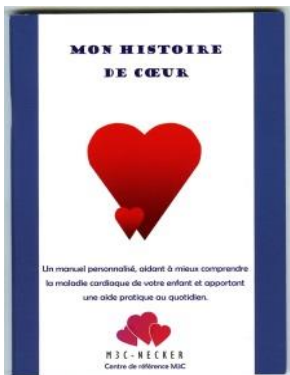
« L' éducation thérapeutique du patient devrait permettre aux patients d' acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie. Il s' agit par conséquent, d' un processus permanent, intégré dans les soins, et centré sur le patient **et ses parents** »

OMS (1998)

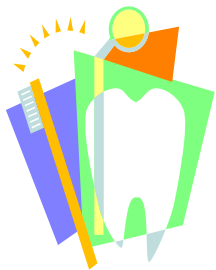
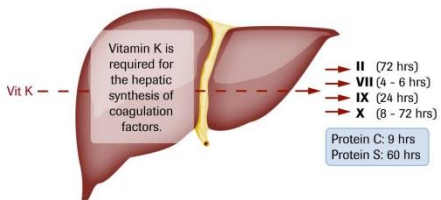
« L' information laisse le patient passif, l' éducation le rend acteur »

M3C (2008)

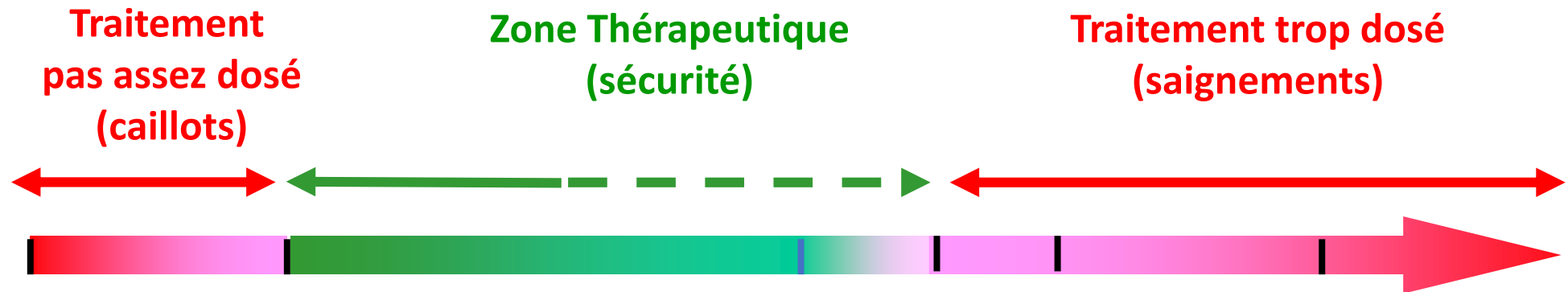




Apprendre à réagir = être compétent
grâce à l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille
Processus permanent, intégré dans les soins, centré sur le
patient et prolongé au fil du temps

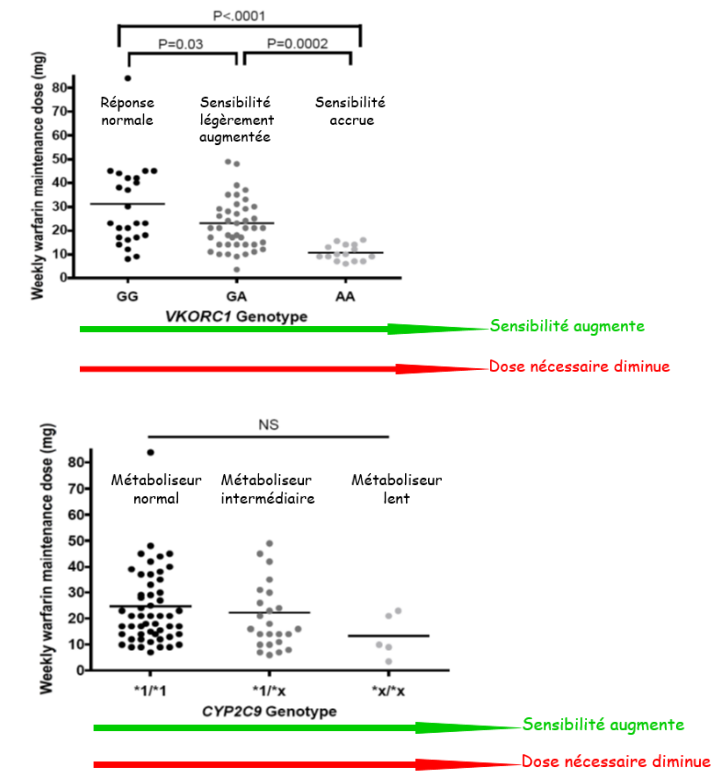


La famille doit savoir: interpréter un résultat d'INR



Savoir que chaque patient réagit

- de manière différente aux AVK (variabilité individuelle)
- différemment au cours du temps (variabilité temporelle)
- selon sa génétique
 - Gènes d'hypersensibilité aux AVK (VKORC1 et CYP2C9)
 - Très rarement des patients résistants aux AVK
- Avec un délai d'action variable des AVK (2 à 4 jours)



Contrôles biologiques réguliers
pour ajustement de la dose

Connaître les interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses potentialisatrices des AVK (augmente le risque hémorragique)	Interactions médicamenteuses inhibitrices des AVK (augmente le risque thrombotique)
<u>1. Carence induite en vitamine K</u> -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 <u>2. Par défixation protéique</u> -phénylbutazone et ses dérivés (AINS) -hypocholestérolémiants (clofibrate et dérivés) -acide acétyl-salicylique -sulfamides hypoglycémiant <u>3. Par inhibition du catabolisme hépatique</u> -chloramphénicol -cimétidine -allopurinol -miconazole-DAKTARIN® <u>4. Par inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X</u> -salicylés -quinine, quinidine et dérivés <u>5. Par inhibition de la P-gp et augmentation de la concentration des substrats du CYP2C9</u> -amiodarone	<u>1. Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation</u> -corticoïdes, oestroprogestatifs <u>2. Induction enzymatique (après deux semaines d'association)</u> -barbituriques -carbamazépine -méprobamate -griséofuline -rifampicine (traitement endocardite) <u>3. Par baisse de la résorption digestive</u> -anti-acides, laxatifs et cholestyramine.

Connaitre les signes d'alerte : INR trop bas

- Il faut y penser devant
 - Gêne respiratoire
 - Malaises inexplicables
 - Troubles neurologiques : hémiparésie, déficit neurologique
 - Troubles de l'élocution...



Contactez un médecin..........



- En l'absence de symptômes, il faut
 - débuter un traitement anticoagulant par voie injectable avec de l'Héparine = ACTION IMMEDIATE, pour éviter la formation de caillots
 - Par perfusion si l'enfant est hospitalisé et injection sous-cutanée si l'enfant est à domicile
 - Il faudra aussi augmenter le dosage de coumadine (avec votre médecin)
 - Surveillance du taux de plaquettes si le traitement dure plus de 5 jours

Connaitre les signes d'alerte : INR trop haut

- Saignements
 - Nez, urines, selles, crachats, vomissements
 - Gencives
 - Gynécologiques (pendant les règles ou en dehors): **Consultation Gynéco systématique pour les adolescents**
 - 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
- Ecchymoses (bleus) spontanées
- Malaises inexpliqués

➔ **Faites un INR et contacter votre médecin**



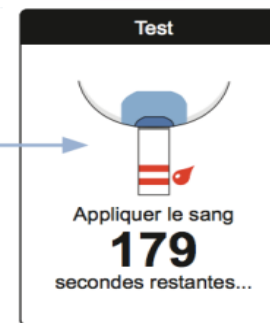
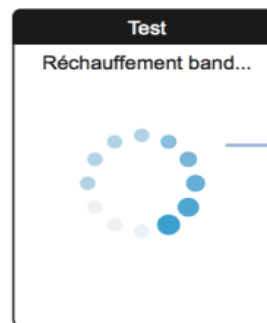
CAT en cas de surdosage

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 per 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.

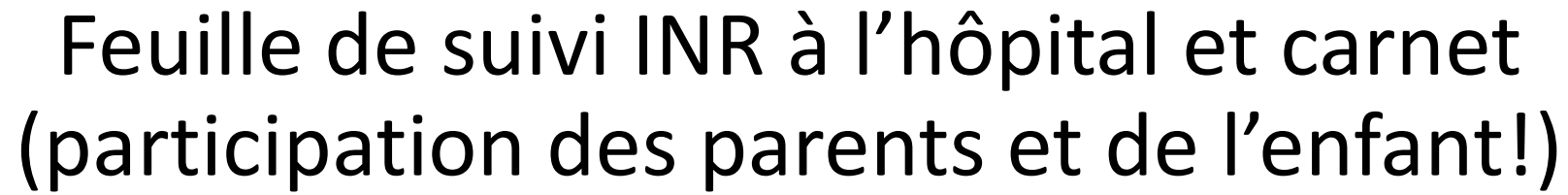


Dispositif d'auto-mesure de l'INR (remboursé depuis 2008)

ETP : Reco de grade **la**



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

[illegible]

Vérifier les connaissances et compétences



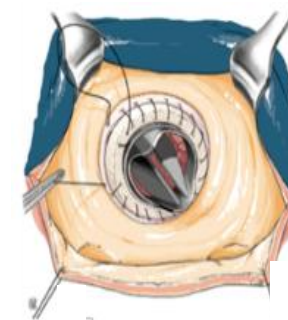
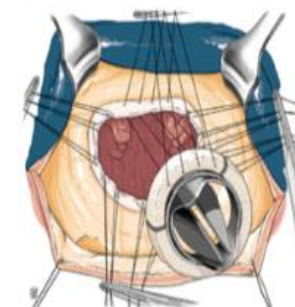


Recommandations en cardiologie



Valves mécaniques : recommandations

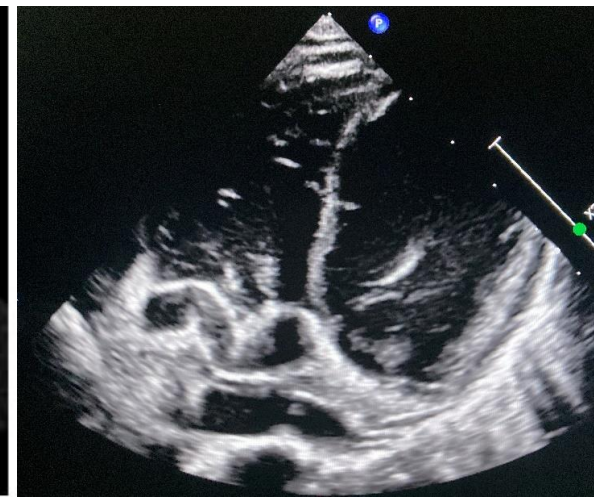
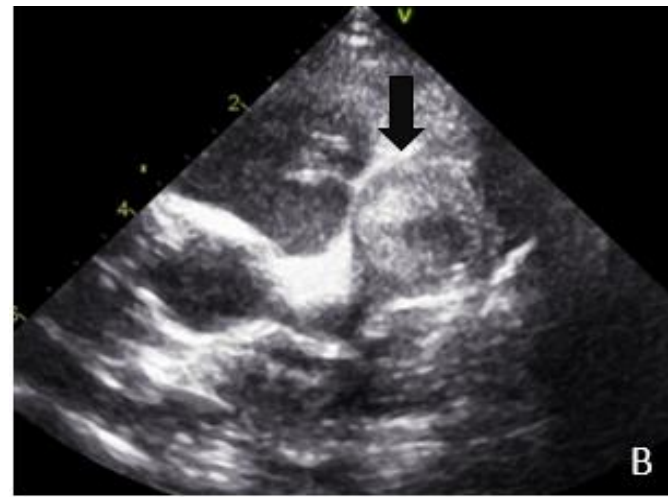
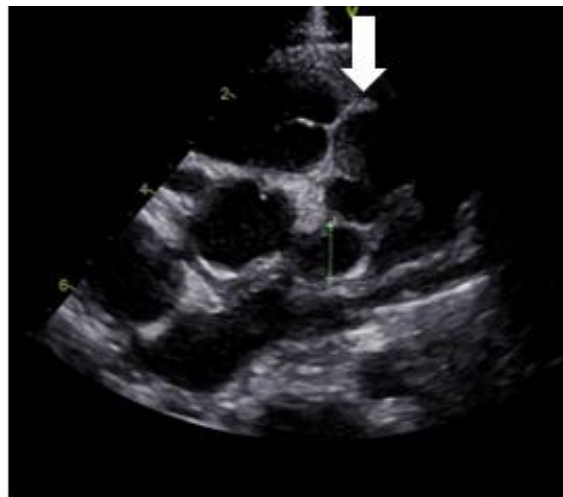
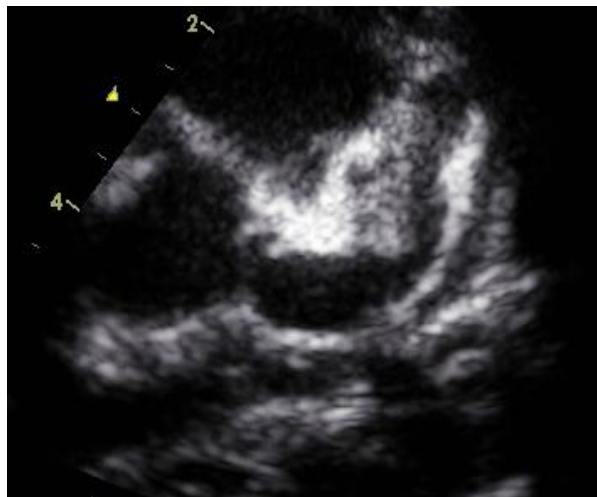
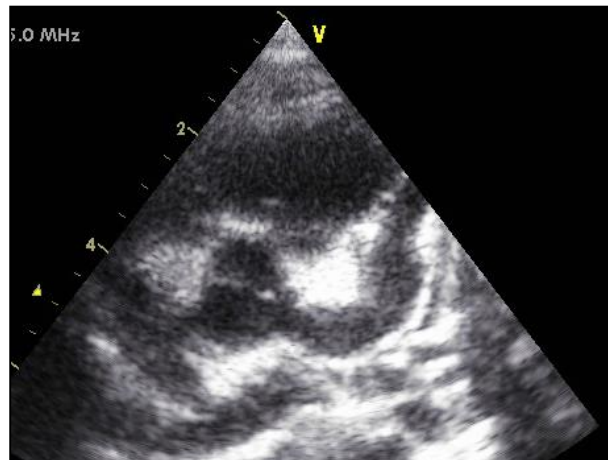
INDICATIONS	Objectif d'INR
Prothèse mécanique aortique (RVAo) Prothèse mécanique pulmonaire (RVP) Prothèse mécanique tricuspide (RVT)	2 à 3
Prothèse mécanique mitrale (RVM) Prothèse mécanique des ventricules uniques Prothèse mécanique tricuspide des doubles discordances	2,5 à 3,5
RVM + RVAo	3 à 4



Toutes les études avec AOD sont négatives!



M3C Maladie de Kawasaki



McCrindle BW et al. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999.



Maladie de Kawasaki: recommandation



Pour les patients avec une atteinte coronaire d'aggravation rapide (Class IIa; Level of Evidence B)

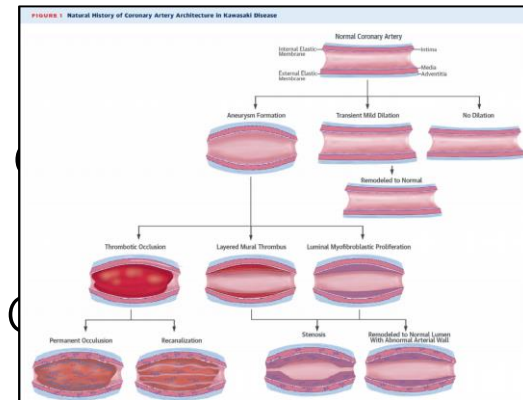
- Hospitalisation pour HBPM avec antiXa entre 0,5 et 1 et AAP
- Arrêt si Zscore < 10 ou < 8 mm
- AAP au moins un an

Pour les patients avec anévrismes géants (Zscore ≥ 10 ou taille ≥ 8 mm) (Class IIa)

- Hospitalisation pour HBPM et AAP
- Relai AVK avec INR cible entre 2 et 3 pour un an minimum
- AAP à vie
- Ajout d'un 2^{ème} AAP type Plavix si thrombose récente (Class IIb; Level of Evidence C)

Pour les patients sans atteinte coronaire:

- Aspirine à dose AAP pendant 6 à 8 semaines, minimum (Class I; Level of Evidence C)

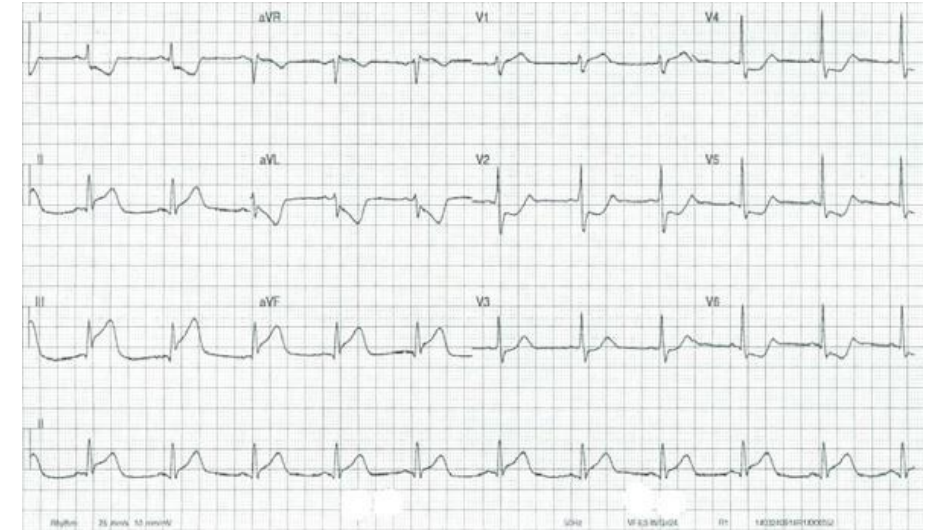




Infarctus en phase aigu

Traitement thrombolytique par tPA

- 0,5 mg/kg/h durant 6h
- en addition à l'héparine faible dose de 10 U/kg/h
- et de l'aspirine





AOD dans la maladie de Kawasaki



Cardiology in the Young

cambridge.org/cty

Original Article

Cite this article: Bhatt MD, Portman MA, Berger F, Jacobs JP, Newburger J, Duggal A, Grosso M, Pandya G, Dave J, and Goldenberg NA for the ENNOBLE-ATE Trial Investigators (2021) ENNOBLE-ATE trial: an

ENNOBLE-ATE trial: an open-label, randomised, multi-centre, observational study of edoxaban for children with cardiac diseases at risk of thromboembolism

Mihir D. Bhatt^{1,*} , Michael A. Portman^{2,*}, Felix Berger^{3,4}, Jeffrey P. Jacobs^{5,6}, Jane Newburger^{7,8}, Anil Duggal⁹, Michael Grosso⁹, Grishma Pandya⁹, Jay Dave⁹ and Neil A. Goldenberg for the ENNOBLE-ATE Trial Investigators^{10,11}

Edoxaban en prévention d'évènements thrombo-emboliques vs SOC
Indications : anévrisme géant de la MK
Etude clôturée: en attente des résultats



Anticoagulation et DCPT

AAP ou HNF puis AVK bien conduit chez l'enfant plutôt que rien (Ic)

Chez l'enfant, pas de supériorité des AVK par rapport à l'aspirine...

MAIS risque variable avec le temps (post op+++) et le TTR

Différents FDR de thrombose décrits

- ATCD de thrombose
- Type de chirurgie de Fontan
- Distorsion des AP, moignon, dilatation de l'oreillette dilatée
- Shunt D-G important par la fenestration
- Présence de matériel thrombogène (stent fenestration...)
- Dysfonction ventriculaire
- Arythmie
- Immobilisation prolongée
- Entéropathie exsudative

Place des AOD

- Etude UNIVERSE (Rivaroxaban vs Aspirine dans DCPT): Autorisation FDA
- ENNOBLE-ATE (Edoxaban vs SOC dans DCPT): en attente de publication

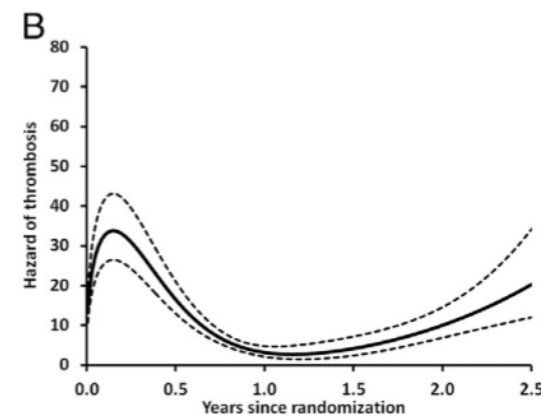
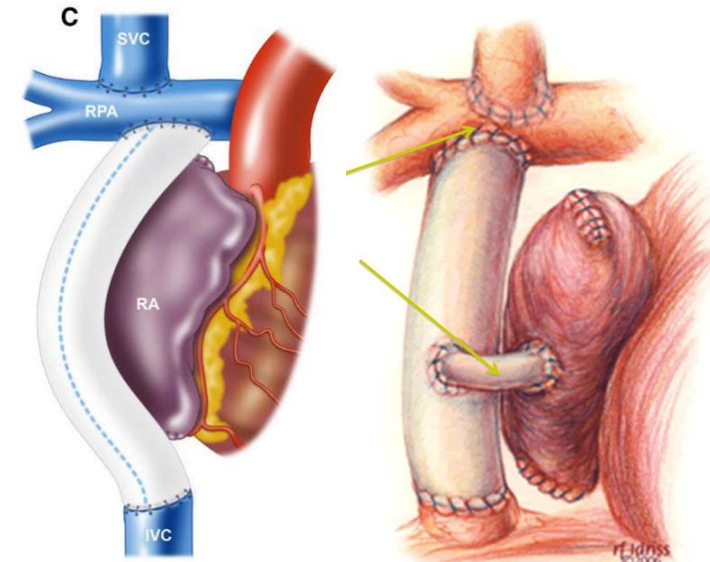


Figure 1 Freedom From and Hazard of Thrombosis Over Time in Patients After Fontan Surgery

Regarding freedom from (A) and hazard of (B) thrombosis, all patients are included from study randomization up to first thrombotic event, study withdrawal, or end of study, no censoring for drug discontinuation. Dotted lines represent 95% confidence interval. A high early-phase hazard is present followed by a lower, but increasing, hazard of thrombosis in the late phase.

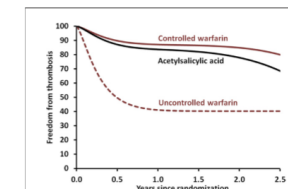
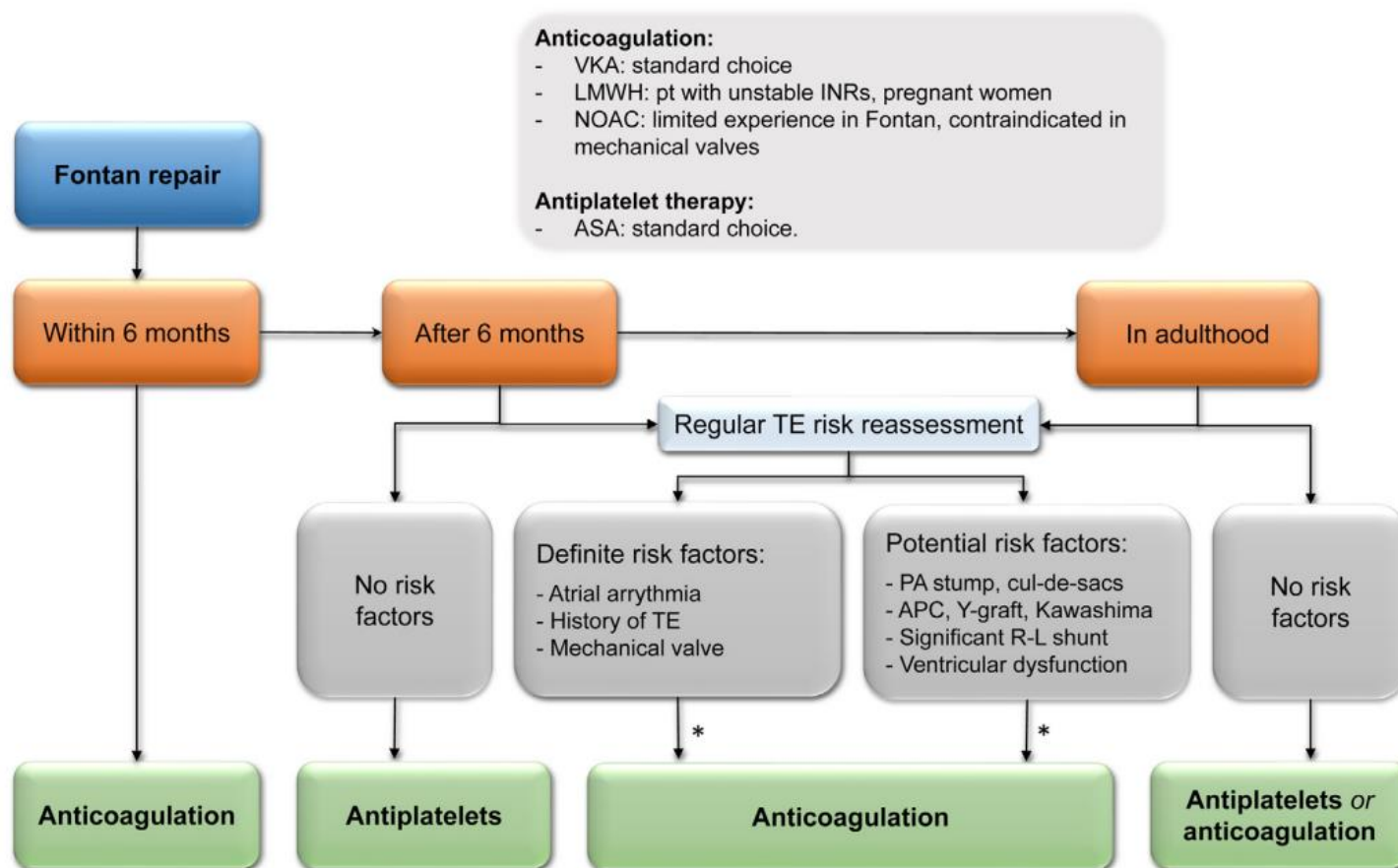


Figure 2 Freedom From Thrombosis Over Time Stratified by Thromboprophylaxis Choice and Effectiveness

All patients included from study randomization up to first thrombotic event, study withdrawal, or end of study, no censoring for drug discontinuation. Controlled warfarin was defined as >50% of international normalized ratio (INR) within target over the study period. Patients on warfarin who consistently achieved target INR levels >50% of the time or those on acetylsalicylic acid had a 3.5-fold decrease in risk of thrombosis compared patients who often failed to meet target INR level (hazard ratio: 3.53, 95% confidence interval: 1.95 to 9.20, $p = 0.01$), and difference in risk between controlled warfarin and ASA was not statistically significant (hazard ratio: 0.34, 95% confidence interval: 0.10 to 1.13, $p = 0.08$).



Anticoagulation et DCPT en 2022



Chez l'enfant:

AVK ou HBPM pour 6 mois en post-op de DCPT puis selon FDR (INR 1,5-2,5 au M3C)

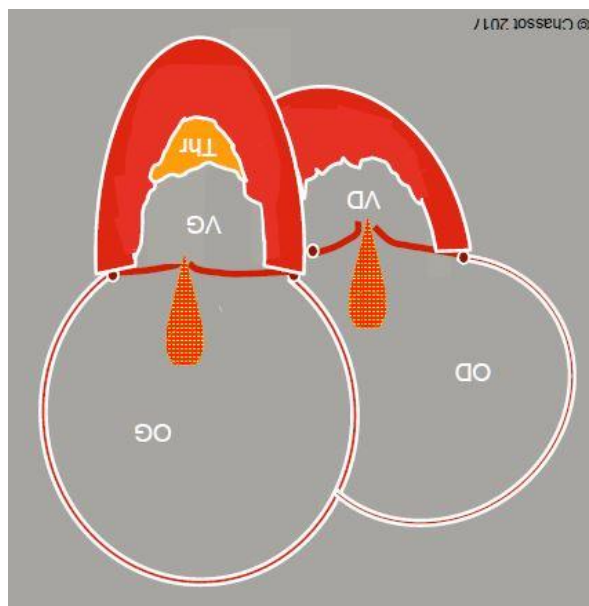
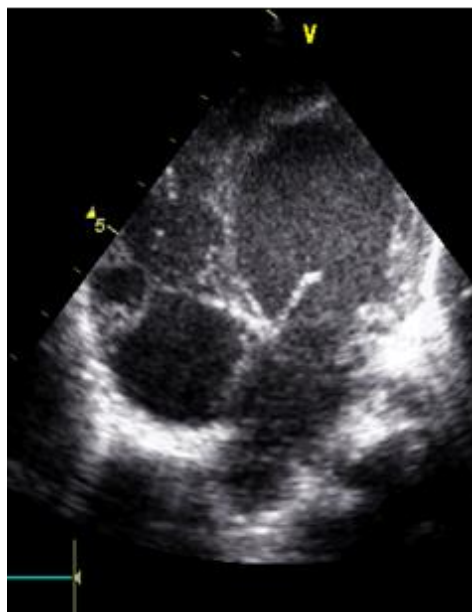
Chez l'adulte:

Tout sauf rien mais en faveur des AVK (INR 2-3)

Figure 6. Suggested decision-tree algorithm for thromboprophylaxis post-Fontan repair. *According to the guidelines mentioned in this review: in adults with definite risk factors and in all patients with mechanical valves anticoagulation is recommended (level I). In children with any risk factor other than mechanical valve or in adults with only potential risk factors anticoagulation should be considered (level IIa). APC, atriopulmonary connection; ASA, acetyl salicylic acid; LMWH, low molecular-weight heparin; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; PA, pulmonary artery; R-L, right-to-left; TE, thromboembolic event; VKA, vitamin K antagonist.



Cardiomyopathie et anticoagulation



2.38. For pediatric patients with cardiomyopathy, we suggest VKAs no later than their activation on a cardiac transplant waiting list (Grade 2C).

Anticoagulation avec INR cible à 2,5

- si inscription sur liste de transplantation cardiaque
- si CMR (risque thrombus intra-cardiaque)
- Si thrombus au diagnostic



Thrombose veineuse profonde (TVP)

Incidence 1^{er} accident de TVP

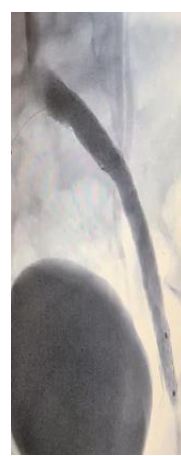
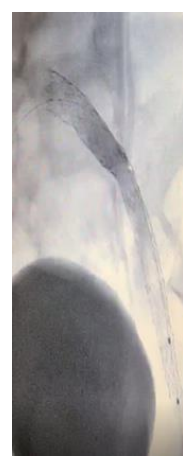
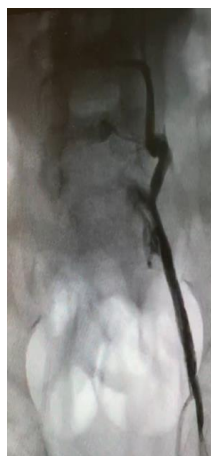
Chez l'adulte : 1 à 2/1 000 par an avec augmentation exponentielle avec l'âge

Chez l'enfant : 0,07 à 0,14/10 000 par an selon les registres

Incidence pédiatrique 100 fois moins élevée

Les traitements actuels des TVP pédiatriques sont fondés sur des études de cas ou de cohortes, ou extrapolés des données adultes.

La TVP a été reconnue ces dernières années comme un **facteur significatif de mortalité et de morbidité chronique chez l'enfant** au point de pouvoir modifier son développement normal.



*Andrew M, et al. Clinics in Laboratory Medicine. 1999
Lippi G, et al. Semin Thromb Hemost. 2007.
Monagle P and al Blood Adv, 2018.
Smith R, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2017.*



FDR de TVP

FDR significatifs de TVP

- Réanimation (OR 2,14)
- KTC (OR 2,12)
- Ventilation mécanique (OR 1,56)
- Durée de séjour (OR 1,03) et risque augmente de 3% par jour supplémentaire...

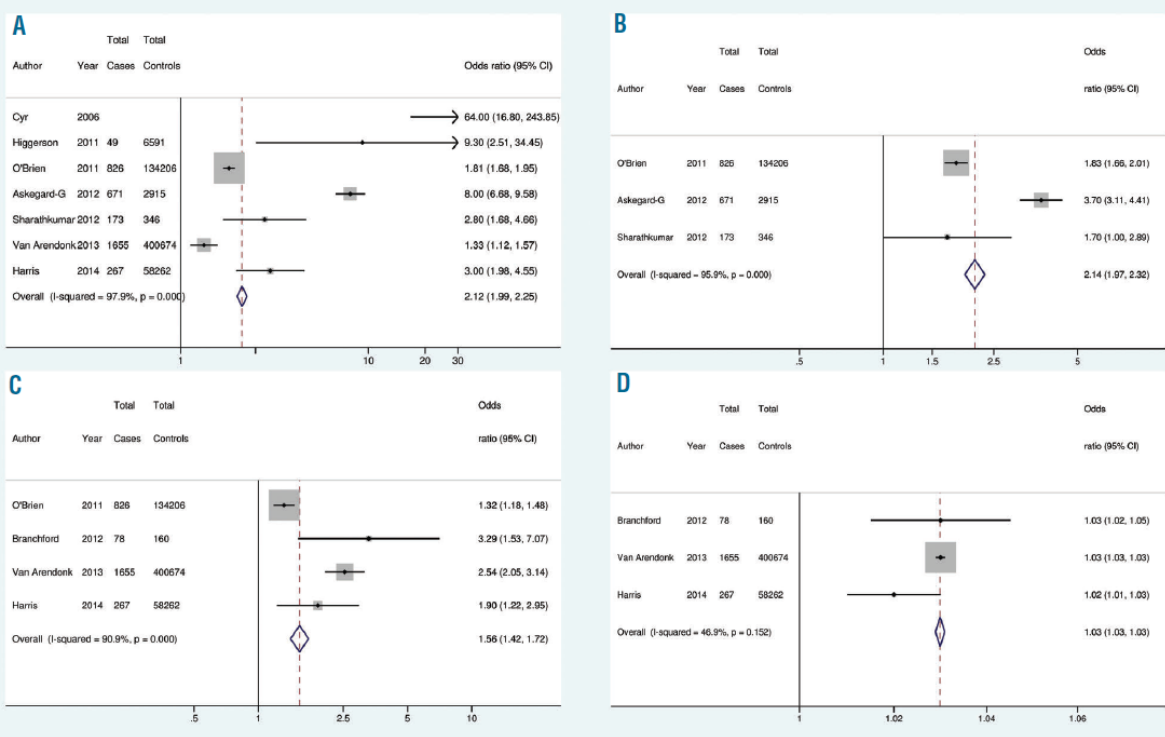


Figure 2. Forest plots for the significant risk factors from case-control studies. (A) CVC. (B) ICU admission. (C) Mechanical ventilation. (D) Prolonged hospitalization.



Enfant avec cardiopathie et KTC: risque de TVP de 28%

Exposition au plasma frais congelé favorise TVP

Donc FDR cumulés en période post-opératoire de chirurgie cardiaque

Recommandations: **Lutter contre les FDR**
et traiter activement les TVP

Mahajerin A et al. Haematologica.2015;100(8):1045-50

Lee D Murphy, et al. Pediatric critical care Medicine, 2015



Recommandations 2018 (ASH)

TVP ou EP

Asymptomatique

Symptomatique

Traitement anticoagulant ou non
selon les données cliniques

EP avec troubles
hémodynamiques

EP sans trouble
hémodynamique

TVP

Thrombolyse puis
anticoagulation

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

Anticoagulation seule
par HBPM ou AVK
- Provoquée: 3 mois
- Non provoquée: 6 à 12 mois
CI absolue: discuter filtre cave

Rivaroxaban
XARELTO®
AMM depuis 2022

Après 5 jours
d'Héparine
Poids ≥ 2,6 KG
Non prématuré

Thrombose sur 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 tant que nécessaire
Anticoagulation 3 mois



Mieux utiliser les AVK

- Management difficile chez l'enfant
- Cause de iatrogénie importante

Données ANSM adulte → 17 000 hospitalisations/an,
→ incidence annuelle d'hémorragie majeure = 7%
→ 5000 décès secondaire à une hémorragie

- Pas de cohorte spécifique d'enfants avec cardiopathie
- Essentiellement des cohortes **avec anticoagulation de courte durée** (TVP++)
- **Exposition prolongée aux AVK** des patients jeunes avec cardiopathie (> 50 % des enfants suivis en cardiologie pédiatrique ont une anticoagulation à vie)
- Pas de FDR connus d'hémorragie sévère ou thrombose chez l'enfant



Intérêt d'une étude en cardiopédiatrie sur le long terme

Monagle P, et al. Chest. 2012.

Streif W et al. Blood. 1999.

Monagle P, et al. Blood Advance. 2018.

McCrindle BW, et al. Circulation. 2017.

Heidendael JF, et al. Can J Cardiol. 2022



Background

- **Risque d'hémorragie sévère** chez l'adulte avec remplacement valvulaire (RV) mécanique

- Incidence de 0,41 à 19,2% patient-année
- Principaux FDR d'hémorragie sévère → Niveau d'anticoagulation
 - Durée du traitement
 - Co-morbidités (âge, cancer, IRC, AVC, HTA, éthylisme, AAP...)
 - Génétique (CYP2C9 and VKORC1; CYP2C9*3)

Schulman S, et al. Chest. 2008.
Yang J, et al. Int J Cardiol. 2013

- **Risque d'hémorragie sévère** dans les séries pédiatriques

- Incidence de 0.5% à 4.3% patient-année
- Principalement des indications extra-cardiaques
- Durée de follow-up courte

Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. Chest. 2001.
Streif W, et al,. Blood. 1999.
Baker AL et al. Jpeds. 2017.
Wong CS, et al, Thromb Res. 2011.
Bajolle F, et al. T& H. 2012.

- **ETP** associée à une survenue moins importante d'hémorragie

Bauman ME,et al. Thromb Res. 2009.
Newall F, et al. Patient Educ Couns 2008.

- **Risque de thrombose** dans les séries pédiatriques

- Incidence de 0 à 1,3% patient-année et taux de thrombose de 12 à 22%
- Durée de follow-up courte donc non informatif pour nos patients chroniques

Marzinotto V, et al. Pediatr Cardiol. 2000.
Streif W, et al. Blood. 1999.
Bajolle F, et al. T& H. 2012.
Massicotte P, et al. Thromb Res. 2003.



Objectifs

- Évaluer la survenue **d'hémorragie sévère et thrombose** chez les **enfants** avec **cardiopathie** congénitale ou acquise traités par AVK
- Déterminer les **facteurs de risque** associés

Méthodes

- Inclusion prospective de tous les enfants inscrits dans le **programme ETP** AVK entre 09/2008 et 11/2020.
- Tous ont un dispositif d'auto-mesure de l'INR.
- Quatre fenêtres d'anticoagulation différentes (1,5-2,5; 2-3; 2,5-3,5; 3-4).
- **Thromboses** suspectées confirmées par imagerie. **Hémorragies** définies selon l'ISTH (hémorragie majeure- hémorragie non majeure cliniquement significative et hémorragie mineure). **Hémorragies mineures récurrentes si ≥ 3** au cours du suivi
- Evaluation de la stabilité de l'anticoagulation par mesure du temps passé dans la fenêtre (TTR)
- Analyse statistique : modèle de Cox multivarié



Résultats : 390 patients éduqués < 18 ans

Characteristics of patients (N = 390)

Male sex – no of patients (%)	218 (55.9)		
Initiation age (median (IQR)) (years)	6.60 (3.2 – 12.8)		
Initiation age groups – no of patients (%)			
Under 1 year old	46 (11.8)		
]1-6 [years old	134 (34.4)		
[6-12[years old	100 (25.6)		
Upper 12 years old	110 (28.2)		
VKA drugs – no of patients (%)			
Warfarin	354 (90.8)		
Fluindione	36 (9.2)		
Target INR ranges– no of patients (%)			
(1.5 – 2.5)	113 (29.0)	PAH TCPC	3 (0.8) 110 (28.2)
(2 - 3)	212 (54.4)	AoVR Arrhythmia Cardiomyopathies (DCM and RCM) Coronary aneurysms after Kawasaki disease DVT Extracardiac diseases Intracardiac thrombus PAH Stroke with cyanotic congenital heart disease TCPC TVR	46 (11.8) 7 (1.8) 66 (16.9) 29 (7.4) 18 (4.6) (8 CHDs & 1 arrhythmia) 3 (0.8) 3 (0.8) (1 CHD) 6 (1.5) 10 (2.6) 23 (5.9) 1 (0.3)
(2.5 – 3.5)	63 (16.2)	MVR RCM	62 (15.9) 1 (0.3)
(3 – 4)	2 (0.5)	AoVR + MVR	2 (0.5)



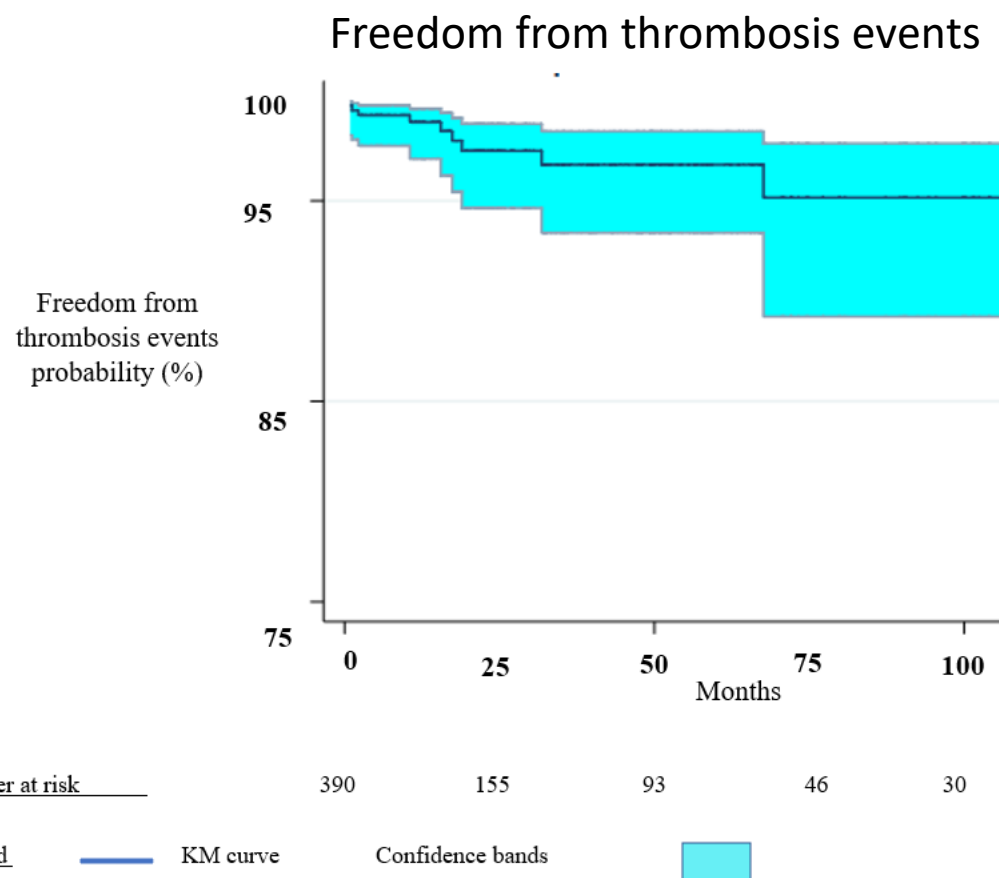
Résultats

- TTR médian de 85.2 % (IQR : 95,3 %-74,4 %) pour 35 088 INR étudiés
- Suivi médian de 17.7 mois (IQR: 9.1- 47.6)
- Effets indésirables graves (EIG):
 - 13 thromboses chez 9 enfants (2,3 %) soit une **incidence de 1,22 % patient-année**
 - 24 hémorragies sévères chez 17 enfants (4,4 %) soit **une incidence de 2,26 % patient-année**
- Aucun décès lié aux AVK (13 décès pendant l'étude)

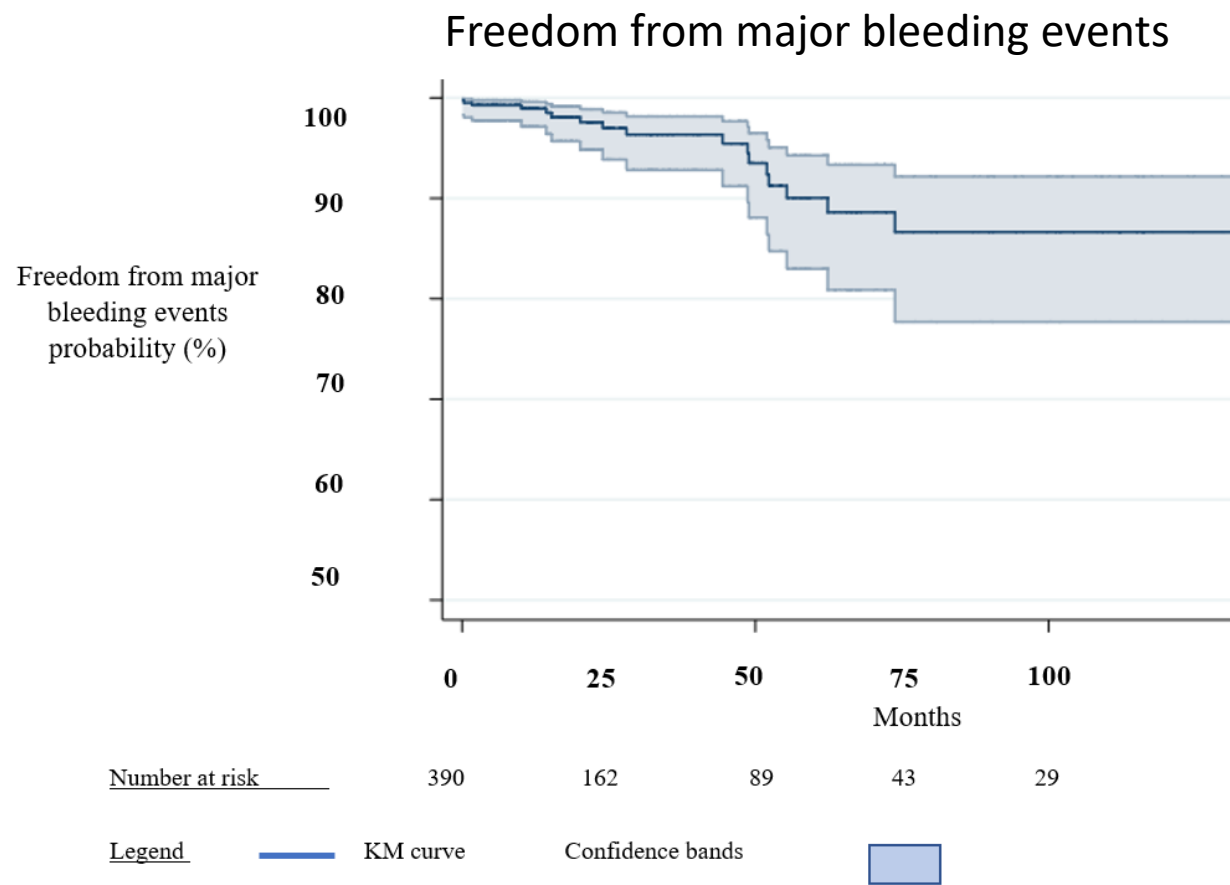


Résultats

À 6 ans, 95% des patients n'avaient aucune thrombose (CI95%[89%-97.8%])



À 6 ans, 86,6% des patients n'avaient aucune hémorragie sévère (CI95%[75.6%-92.4%])



Suivi médian = 17.7 mois (IQR: 9.1- 47.6)

Résultats : Facteurs de risque

Analyse univariée (Thrombose)

Univariate analysis (Thrombosis)			
Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
VKA indication			
MVR	0,74	(0,14; 3,87)	0.73
Kawasaki	9.15	(2.25; 37.22)	0.002
Clinical and treatment-related context			
Global TTR <u>under 80%</u>	4.63	(1.15; 18.6)	0.031

Analyse univariée (Hémorragie sévère)

Univariate analysis (Major bleeding)			
Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
VKA indication			
Mitral valve replacement	3.31	(1.16; 9.44)	0.025
Clinical and treatment-related context			
More than 3 minor bleedings	6.15	(2.32; 16.3)	0.000

Analyse multivariée (Thrombose)

Multivariate analysis (Thrombosis)			
Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
Age at initiation			
Under one year old	0.76	(0.1-7.5)	0.4
Between one and six years old	1.25	(0.2-7.4)	
Between six and twelve years old	0.51	(0.1-5.6)	
Upper twelve years old	Ref	Ref	
VKA indication			
Kawasaki	11.8	(2.66 ; 52.62)	0.001
Clinical and treatment-related context			
Global TTR under 80%	5.05	(1.23 ; 20.7)	0.025

Analyse multivariée Hémorragie sévère

Multivariate analysis			
Variables	Hazard ratio	95% CI	p-value
TTR under 70%	3.61	(1.1; 10.9)	0.04
MVR	1.92	(0.6 ; 5.9)	0.25
Recurrent minor hemorrhages before event	4.96	(1.7 ; 13.8)	0.002



Discussion

- Première grande étude prospective d'enfants éduqués avec cardiopathie + AVK
- Peu d'EIG malgré une durée de traitement **prolongé** et des niveaux d'**anticoagulation élevée** (en comparaison des études publiées)
- **Facteurs de risque**
 - de thrombose: MK, TTR < 80 %, quel que soit l'âge
 - d'hémorragie **sévère** : Hémorragies mineures récurrentes (≥ 3) et TTR < 70 %
 - Un des objectifs de l'ETP doit être d'avoir un **TTR > 80%** pour limiter les EIG
- Identification de **sous-groupes à risque**
- Risque élevé de thrombose pour la **MK**, incidence de thrombose plus **élevée** pour le sous-groupe **KD** (4,4% vs 1,2%) et absence de **sur-risque hémorragique** pour INR cible de 2,5-3,5
 - *Est-ce que cela justifie une augmentation de l'INR cible de la MK?*
- Pas d'association entre **valves mécaniques et thrombose**
 - Doit rassurer le chirurgien lorsque un RV est la meilleure option chirurgicale
- Limites: puissance limitée et validité externe



Conclusion

L'équilibre sous-optimal de l'anticoagulation indépendamment de l'indication et de la fenêtre thérapeutique est associé à des événements hémorragiques.

La révision des fenêtres d'INR prescrites en pédiatrie pourrait aider à réduire le nombre d'événements.

ANTICOAGULATION

- MHR
- ETP
- AOD
- QDV

