

Anticoagulants en cardiologie pédiatrique et congénitale



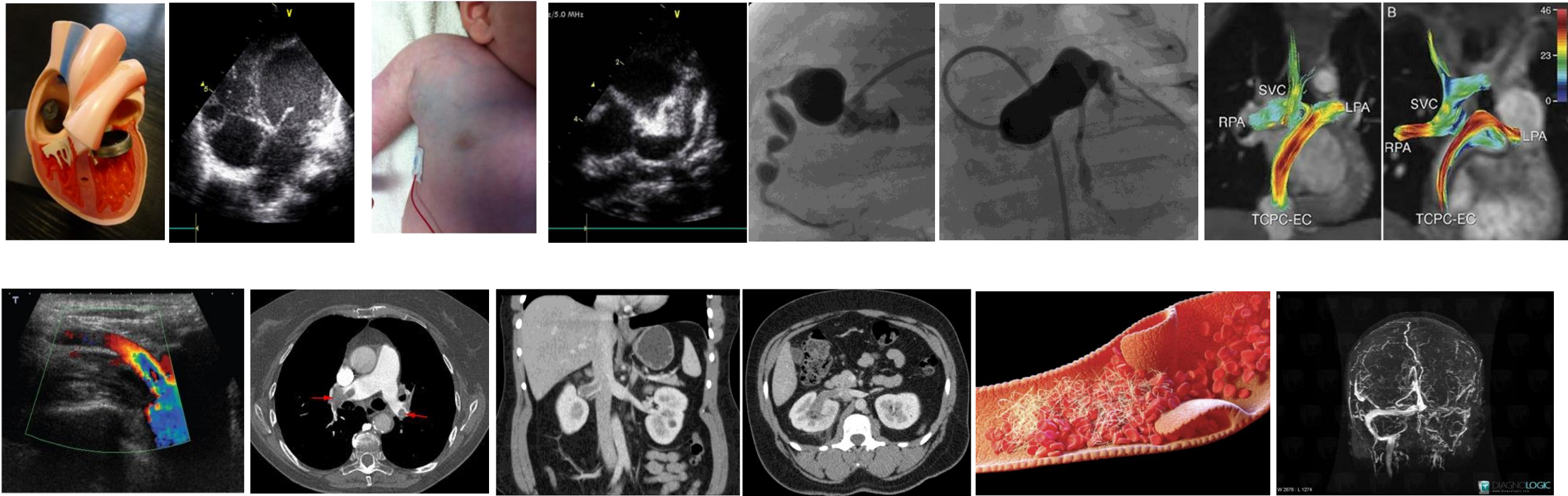
Fanny BAJOLLE, Centre de référence M3C

Malformations Cardiaques Congénitales Complexes

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

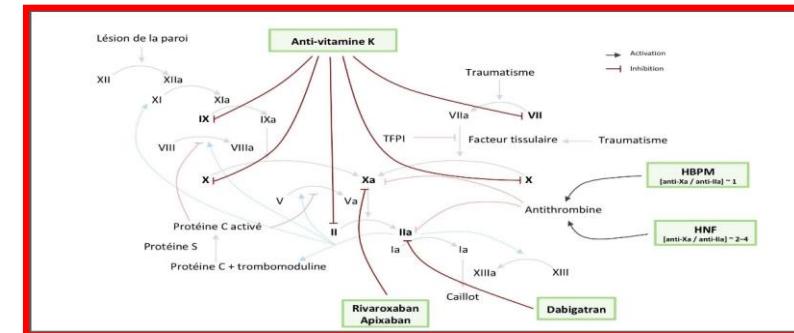
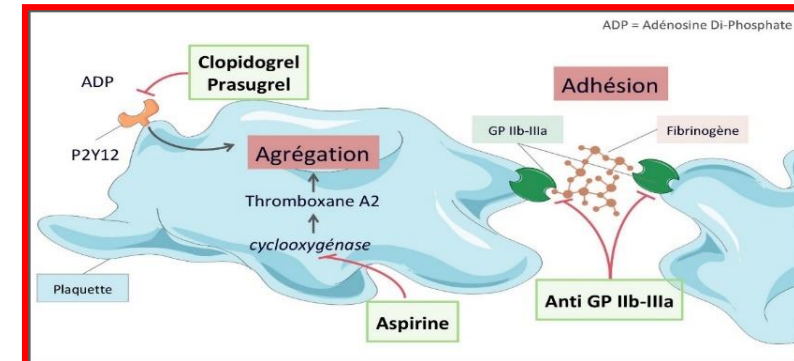
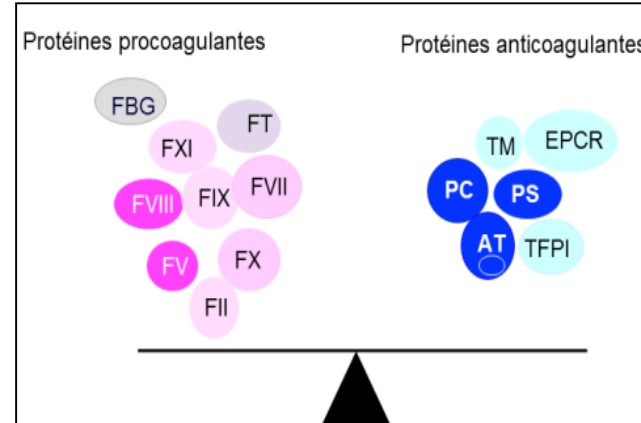
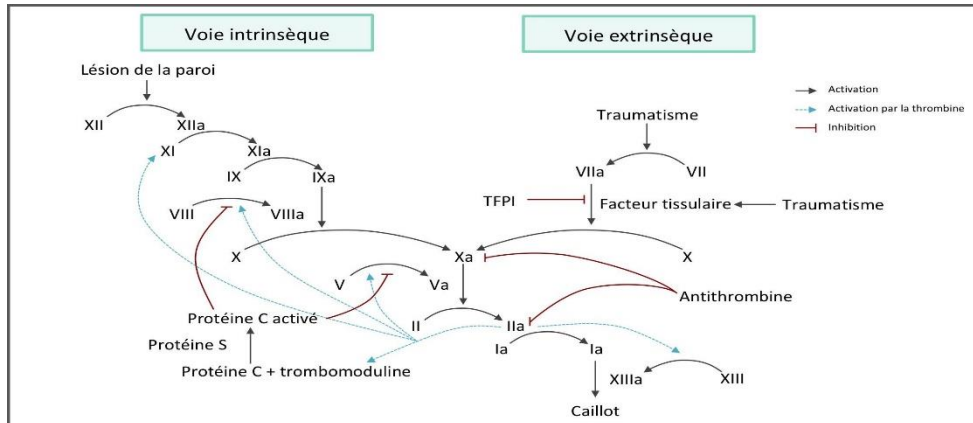
Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique

Indications des anticoagulants



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**.



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. Engele, 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

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2023 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 81, NO. 4, 2023

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation



Jef Van den Eynde, BSc,^{a,b,*} Mathias Possner, MD,^{c,d,*} Fares Alahdab, MD, MSc,^e Gruschen Veldtman, MBBS,^f Bryan H. Goldstein, MD,^g Rahul H. Rathod, MD,^h Arvind K. Hoskoppal, MD,^g Anita Saraf, MD,^g Brian Feingold, MD, MS,^g Tarek Alsaied, MD, MSc^g

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



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
Heidendael JF, et al. Can J Cardiol. 2022.
Van den Eynde J et al. JACC. 2023.
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'accès vasculaire, formes pédiatriques inexistantes, difficultés d'utilisation des AVK (vit K du lait maternel ≠ 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

- DCPP
- 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

- Anévrismes 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:

- CAT dédiée

Indications	anticoagulants prescrits	Conduite à tenir KT diagnostique	Conduite à tenir KT interventionnel	Conduite à tenir chirurgie sans CEC	Conduite à tenir chirurgie avec CEC	Saignements
Indications AVK du M3C	AVK En 1 prise le soir	Baisse 3 jours avant pour objectif INR vers 2 (Organiser en amont du KT par clinique des AVK)	Arrêt 5 jours avant pour objectif INR à 1 et relai HBPM si INR < INR cible (Courrier type par clinique des AVK)	Arrêt 5 jours avant pour objectif INR à 1 et relai HBPM si INR < INR cible (Courrier type par clinique des AVK)	Arrêt 5 jours avant pour objectif INR à 1 et relai HBPM si INR < INR cible (Courrier type par clinique des AVK)	Procédure dédiée
		Indications AOD du M3C -Thrombose veineuse profonde pédiatrique -Autres indications	XARELTO En 1, 2 ou 3 prises	Arrêt 3 jours avant quel que soit le nombre de prise Si KT urgent, possibilité de faire un arrêt plus court de 24h	Arrêt 3 jours avant quel que soit le nombre de prise	Arrêt 3 jours avant quel que soit le nombre de prise
Si geste en urgence, possibilité de faire un arrêt plus court de 24h avec dosage de la concentration résiduelle de Xarelto						Dosage de la concentration de Xarelto. Discuter administration de CCP



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

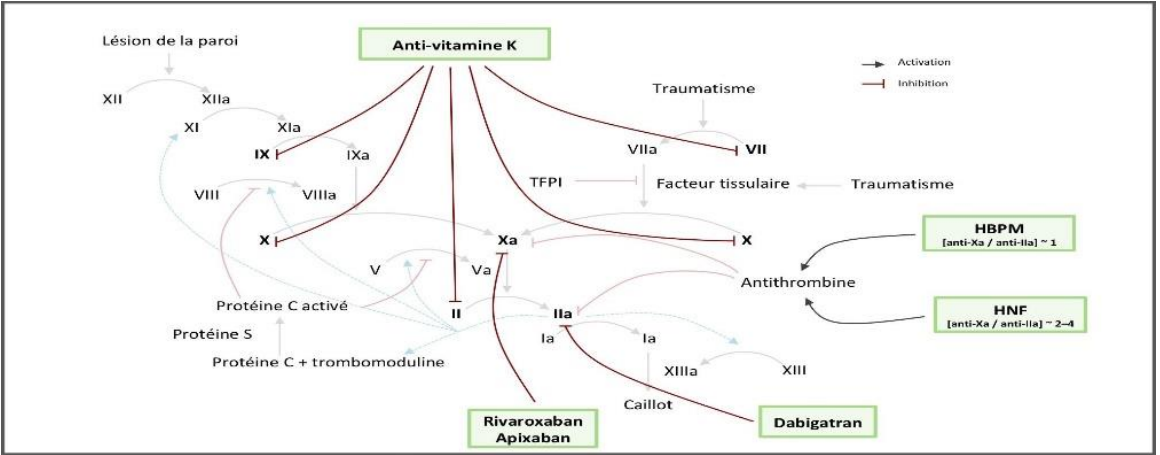
- diminuer la fréquence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), en réduisant la durée d'exposition à l'héparine à moins de 1 semaine
- permettre un chevauchement plus long de 4 à 5 jours entre les 2 traitements; les AVK provoquant une chute précoce de la protéine C (potentiellement thrombogène),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

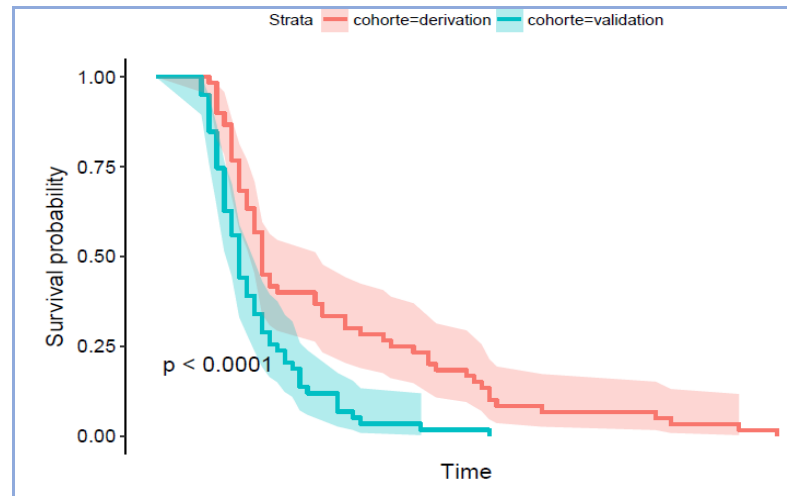
Pour un INR entre 2,5 et 3,5 et entre 3 et 4

<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

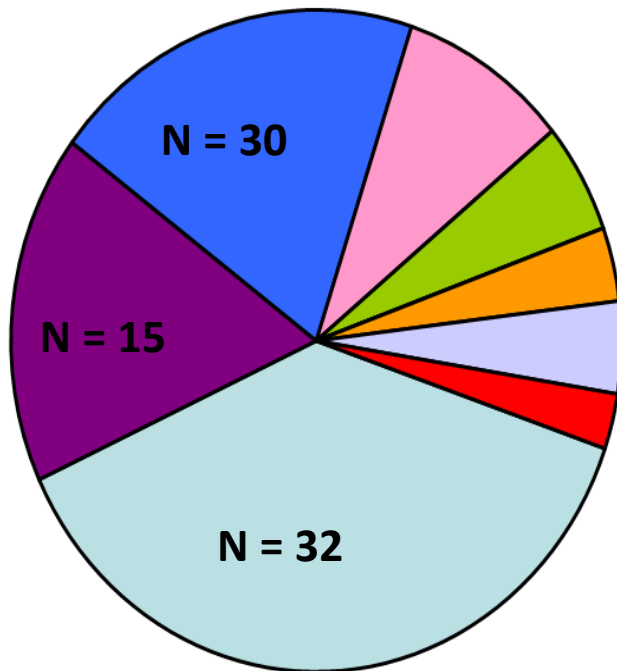
TVP chez les nouveau-nés < 28 jours: contacter les ARC

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

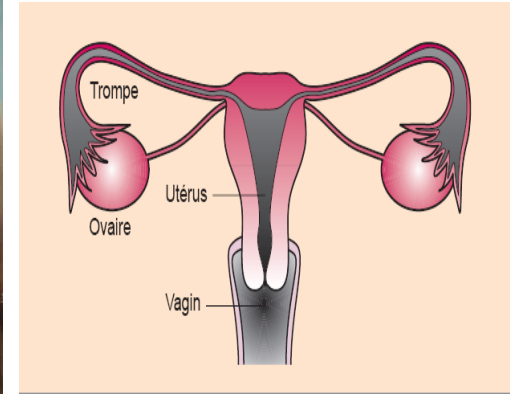
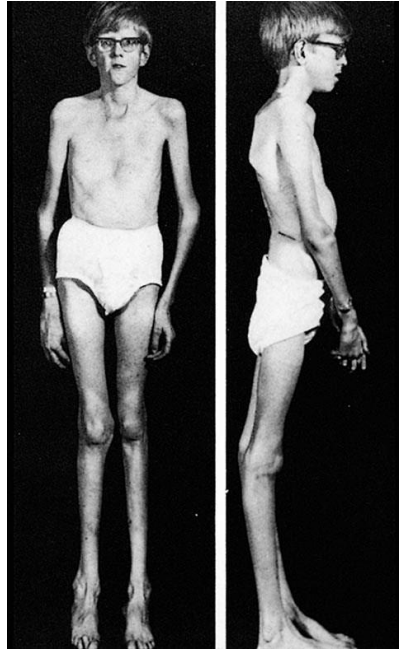
Depuis 2008, 600 enfants éduqués avec une file active stable d'environ 110 patients

Quel INR pour quelle pathologie ?

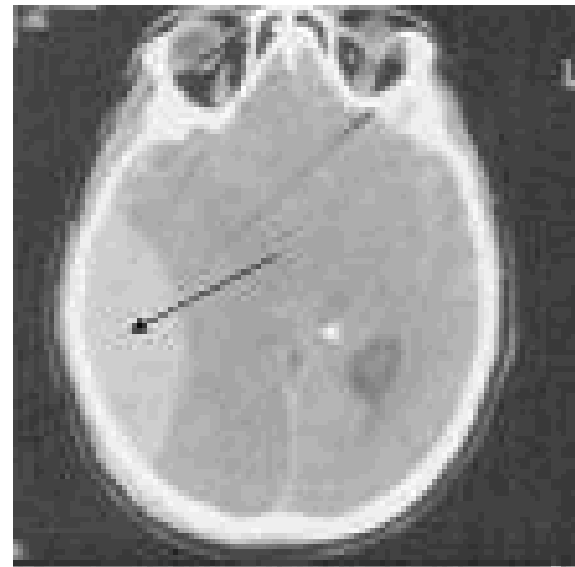
INDICATIONS	Objectif d'INR
Dérivation cavo-pulmonaire totale des ventricules uniques (DCPT) au M3C	1,5 à 2,5
Prothèse valvulaire mécanique aortique (RVAo) Cardiomyopathie dilatée (CMD) inscrite sur liste de TC (FE < 30% au M3C) Cardiomyopathie restrictive (CMR) Myocardite grave en phase aiguë Maladie 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 »



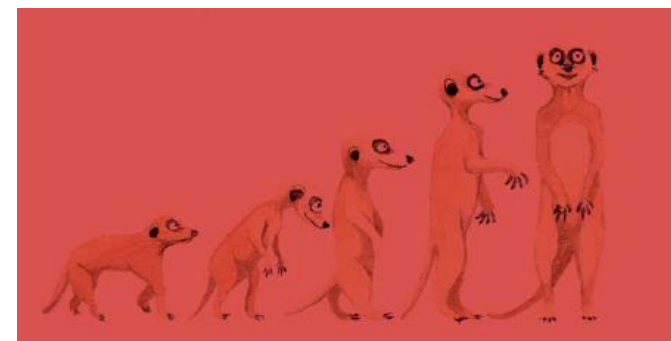
Education thérapeutique du patient

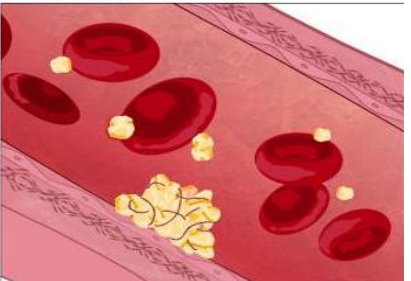
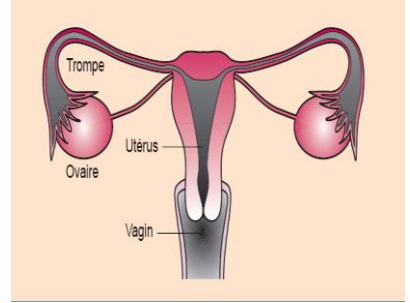
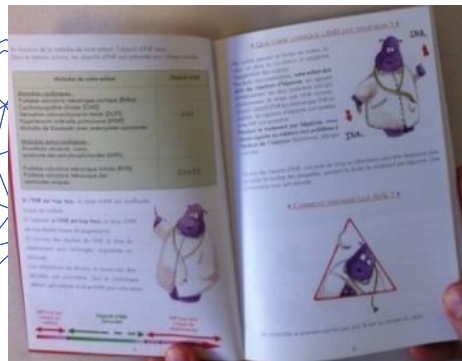
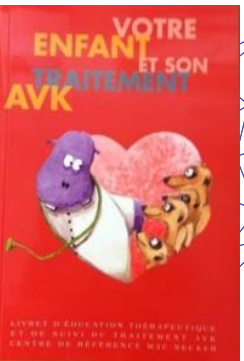
« L' éducation thérapeutique du patient devrait permettre aux patients d' acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale leur vie avec leur maladie. Il s' agit par conséquent, d' un processus permanent, intégré dans les soins, et centré sur le patient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

OMS (1998)

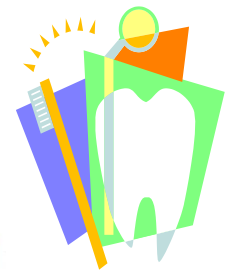
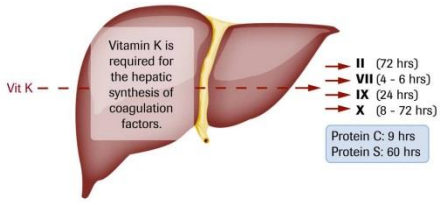
« L' information laisse le patient passif, l' éducation le rend acteur »

M3C (2008)

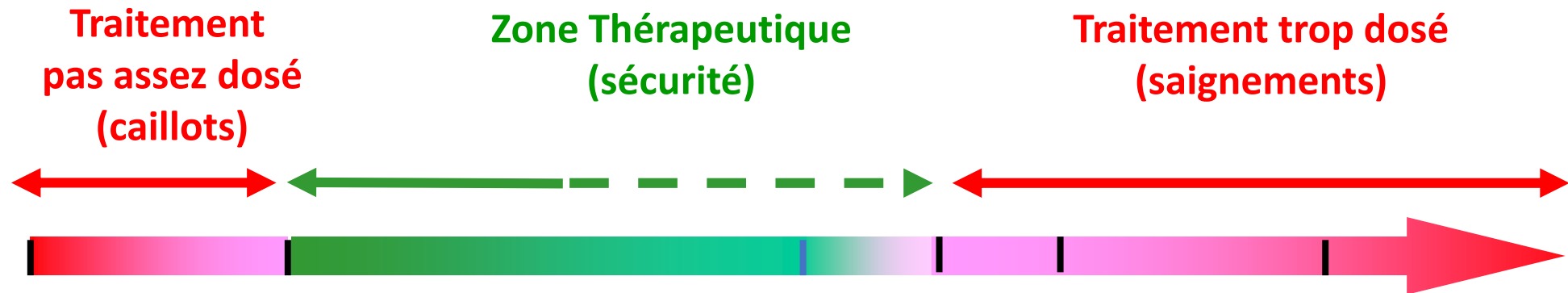




Apprendre à réagir = être compétent grâce à l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille
Processus permanent, intégré dans les soins, centré sur le patient et prolongé au fil du temps

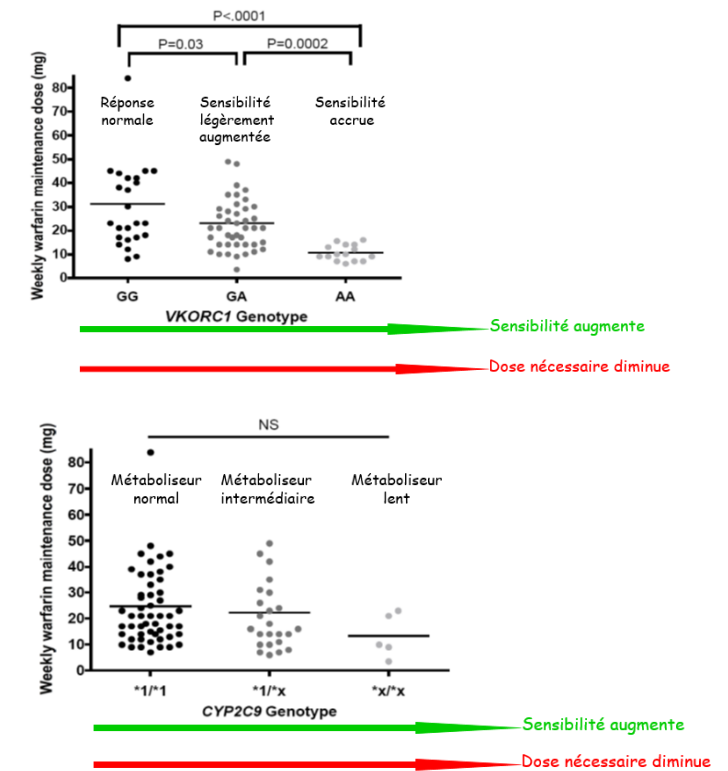


La famille doit savoir: interpréter un résultat d'INR



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)
<p><u>1. Carence induite en vitamine K</u></p> <ul style="list-style-type: none">-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 <p><u>2. Par défixation protéique</u></p> <ul style="list-style-type: none">-phénylbutazone et ses dérivés (AINS)-hypocholestérolémiants (clofibrate et dérivés)-acide acétyl-salicylique-sulfamides hypoglycémiant <p><u>3. Par inhibition du catabolisme hépatique</u></p> <ul style="list-style-type: none">-chloramphénicol-cimétidine-allopurinol-miconazole-DAKTARIN® <p><u>4. Par inhibition de la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X</u></p> <ul style="list-style-type: none">-salicylés-quinine, quinidine et dérivés <p><u>5. Par inhibition de la P-gp et augmentation de la concentration des substrats du CYP2C9</u></p> <ul style="list-style-type: none">-amiodarone	<p><u>1. Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation</u></p> <ul style="list-style-type: none">-corticoïdes, oestroprogestatifs <p><u>2. Induction enzymatique (après deux semaines d'association)</u></p> <ul style="list-style-type: none">-barbituriques-carbamazépine-méprobamate-griséofuline-rifampicine (traitement endocardite) <p><u>3. Par baisse de la résorption digestive</u></p> <ul style="list-style-type: none">-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 inexplicables

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



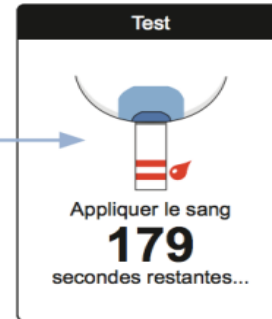
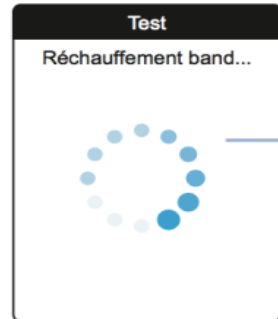
CAT en cas de surdosage

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 Ia



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

Vérifier les connaissances et compétences



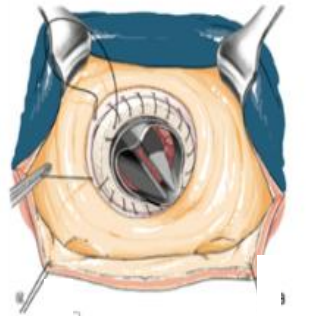
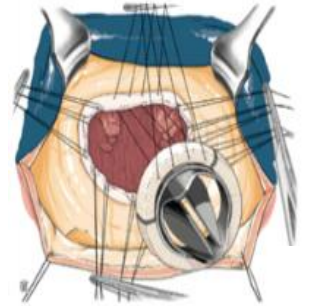


Recommandations en cardiologie (et Pédiatrie)



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!



Thrombose veineuse profonde (TVP)

Incidence pédiatrique 100 fois moins élevée

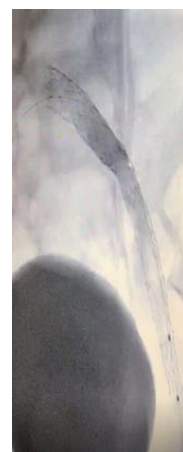
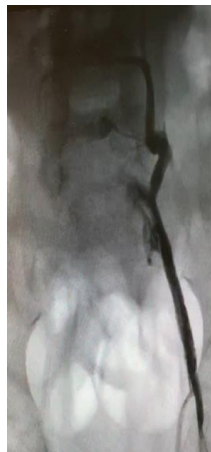
Incidence 1^{er} accident de TVP

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

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...

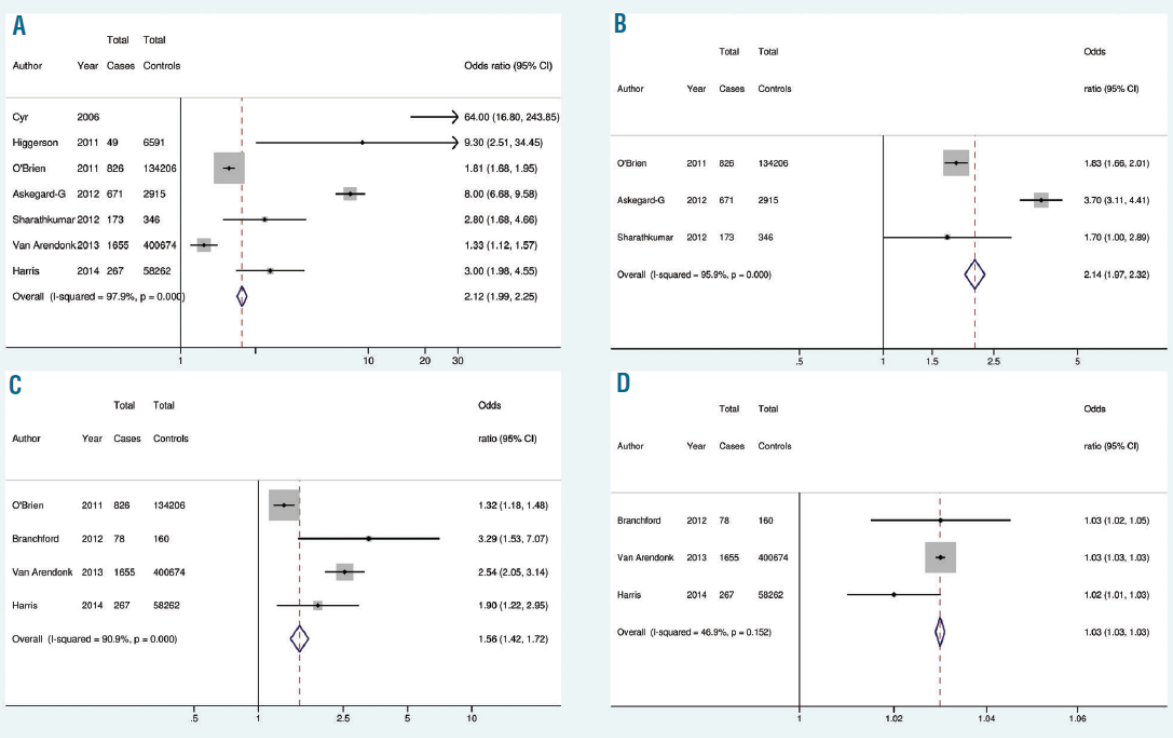


Figure 2. Forest plots for the significant risk factors from case-control studies. (A) CVC. (B) ICU admission. (C) Mechanical ventilation. (D) Prolonged hospitalization.



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**



Recommandations 2018 (ASH)

TVP ou EP

Asymptomatique

Symptomatique

TVP

EP avec troubles hémodynamiques

EP sans trouble hémodynamique

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

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

Thrombolyse puis anticoagulation

Thrombose sur KTC

KTC non fonctionnel

KTC fonctionnel mais inutile

KTC fonctionnel et nécessaire

Retrait
Anticoagulation 3 mois

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

Pas de retrait tant que nécessaire
Anticoagulation 3 mois

Traitement anticoagulant ou non selon les données cliniques

Rivaroxaban
XARELTO®
AMM depuis 2022

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

DCPT: Recommandations

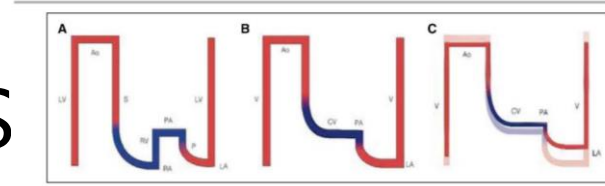
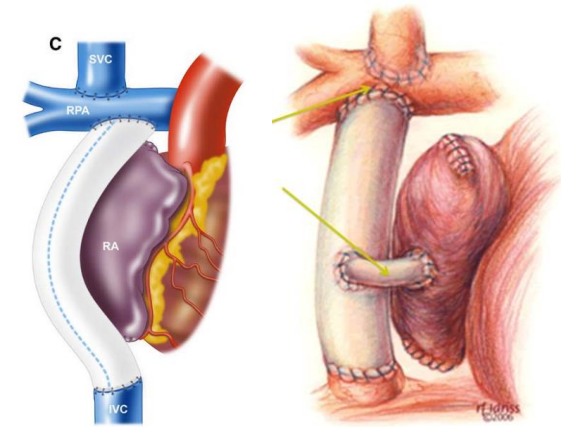


Figure 3. Scheme of normal cardiovascular circulation and Fontan circulation at early and late stages.



- Circulation Fontan
 - Hyperpression veineuse et circulation pulmonaire passive
 - Prédispose à la stase veineuses et à la dysfonction endothéliale
 - Anomalies acquises et évolutives du système de coagulation
 - Prédisposition aux saignements et aux thromboses
- Incidence thrombo-embolique chez l'enfant en DCPT: 0,74 à 3,9% patient/année
- Incidence cumulée à 10 ans : 2 à 25%
- Prévalence 17 à 35%
- TE asymptomatique, symptomatique voire létale
- Morbi (AVC-EP)-mortalité (25%)

Thromboprophylaxis in Patients With Fontan Circulation



Jef Van den Eynde, BSc,^{a,b,*} Mathias Possner, MD,^{c,d,*} Fares Alahdab, MD, MSc,^e Gruschen Veldtman, MBBS,^f Bryan H. Goldstein, MD,^g Rahul H. Rathod, MD,^h Arvind K. Hoskoppal, MD,^g Anita Saraf, MD,^g Brian Feingold, MD, MS,^g Tarek Alsaied, MD, MSc^g

Efficacité : Thrombo-embolie (Ranking, P score)

AOD (0,921) > AVK (0,582) > Aspirine (0,498) > rien (0,001)

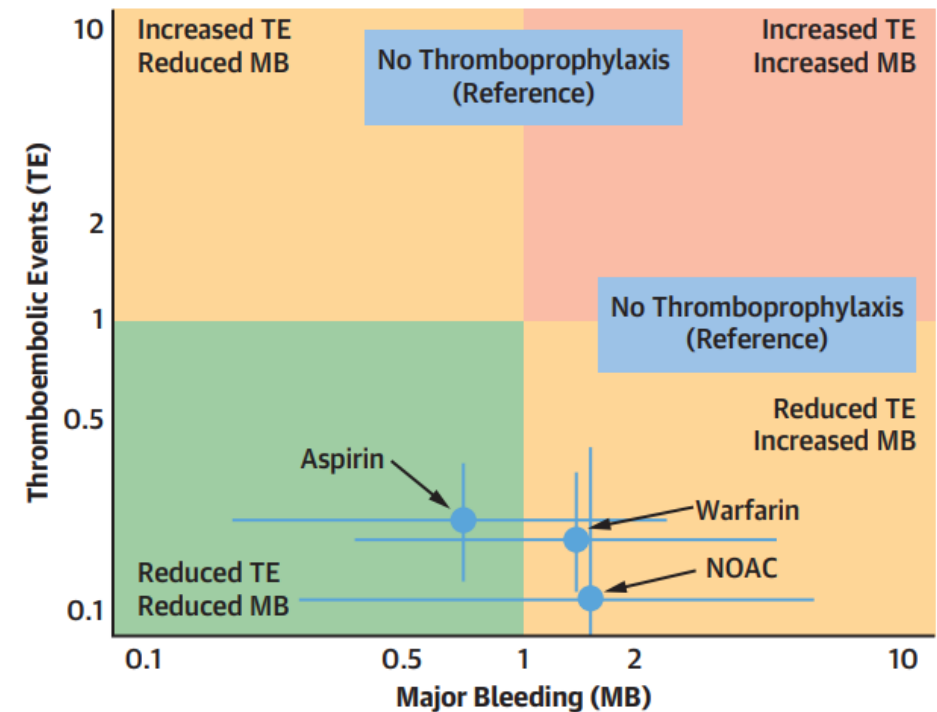
Innocuité: saignements majeurs (Ranking, P score)

Aspirine (0,842) > rien (0,559) > AOD (0,307) > AVK (0,292)

1. **L'Aspirine a le profil le plus favorable**
2. **Efficacité et innocuité des AOD dans le Fontan**

Aspirin, warfarin, and NOAC are associated with lower risk of thromboembolic events. Recognizing the limited number of patients and heterogeneity of studies using NOACs, the results support the safety and efficacy of NOACs in patients with a Fontan circulation.

CENTRAL ILLUSTRATION Treatment Effects of Different Antithrombotic Strategies in the Fontan Circulation



Van den Eynde J, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):374-389.

Treatment effects of aspirin, warfarin, and nonvitamin K oral anticoagulants (NOACs) were compared using no thromboprophylaxis as a reference in a bivariate analysis. Incidence rate ratios (IRRs) of thromboembolic events (TEs) are reported on the y-axis and IRRs of major bleeding (MB) on x-axis. No thromboprophylaxis as a reference has a neutral effect on TE and MB, which equals 1 on the x- and y-axes. NOAC were associated with the greatest reduction in thromboembolic events, yet the greatest risk of major bleeding. Aspirin tended to have the most favorable overall profile, with both a significantly reduced risk of thromboembolic events and a tendency toward lower risk of MB.

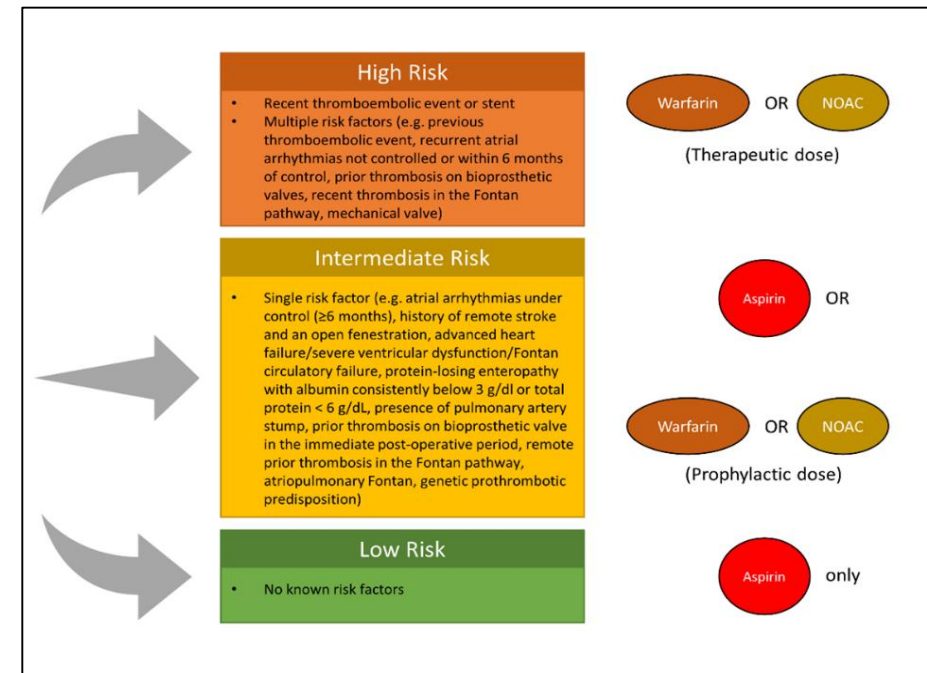
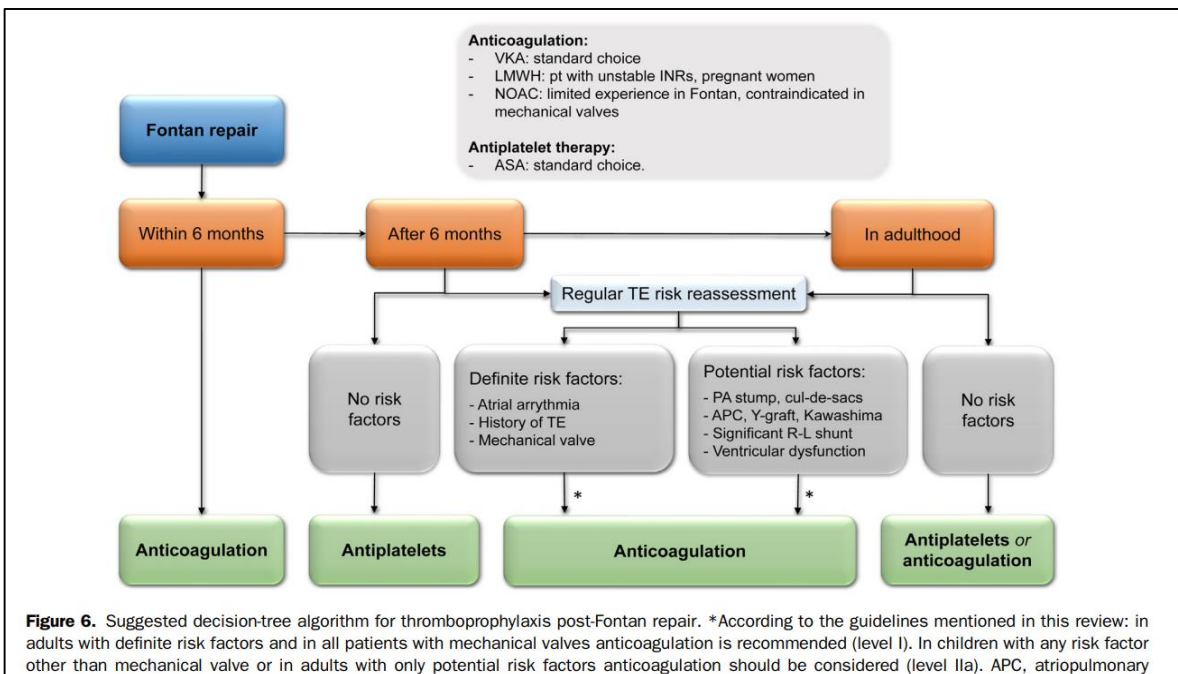


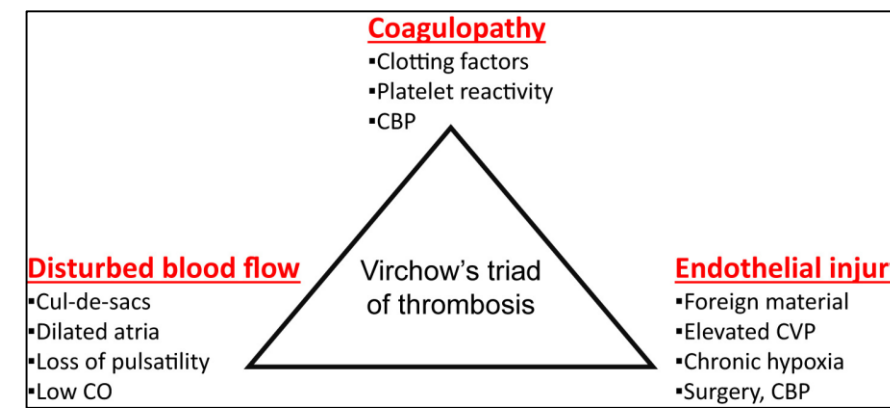
Table 2 Factors Associated With Thrombosis in Multivariable Regression Model

Variables	Multivariable HR (95% CI)	p Value
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	3.64 (1.04–12.7)	0.04
Pulmonary artery distortion	2.35 (0.96–5.73)	0.06
Lower preoperative bilirubin (unconjugated), μmol/l	0.84 (0.72–0.99)	0.04
Central venous line >10 days or at CCU discharge	17.8 (3.97–79.3)	<0.001
Lower inspired oxygen (FiO ₂) at 24 h after surgery (×10%)	0.67 (0.45–1.00)	0.06
Uncontrolled warfarin thromboprophylaxis	3.53 (1.35–9.20)	0.01

FDR significatifs de TVP ped

- 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

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



Evolutivité du risque de thrombose au cours du temps?

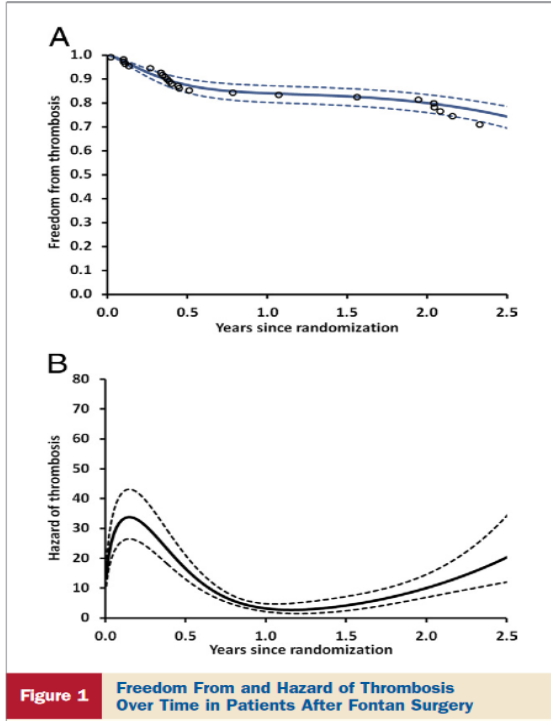


Figure 1 Freedom From and Hazard of Thrombosis Over Time in Patients After Fontan Surgery

Risque de thrombose plus élevé dans les 6 premiers mois post-op (n=111 pts)

A.J. lyengar *et al.* / European Journal of Cardio-Thoracic Surgery

985

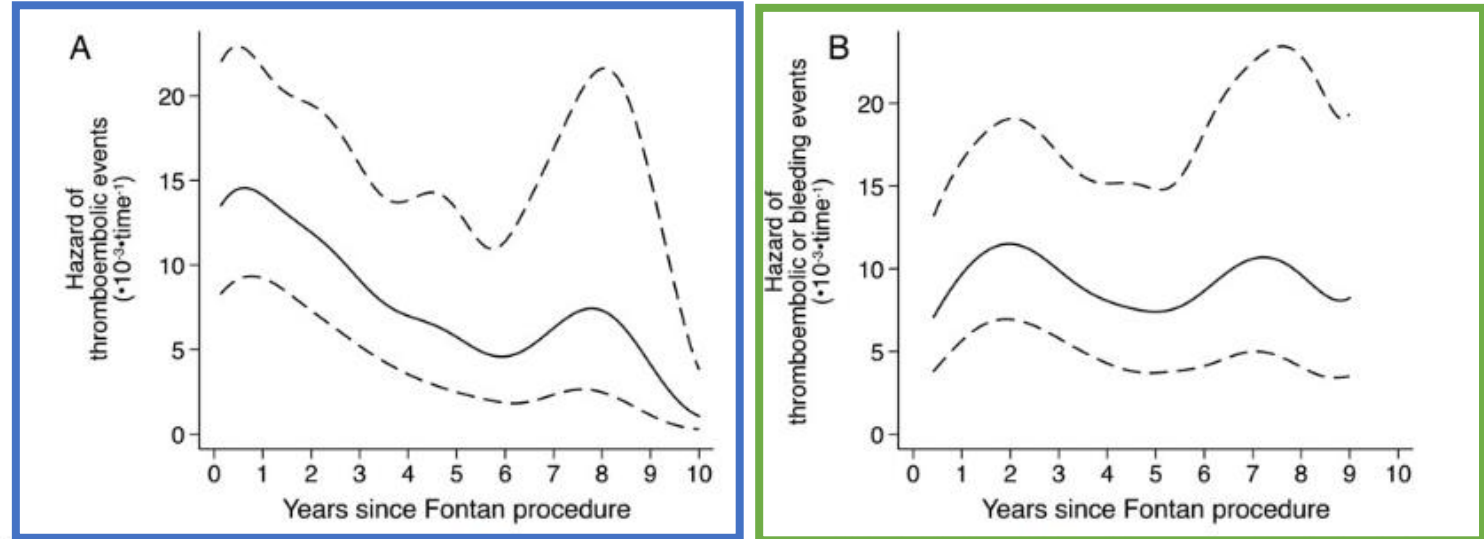
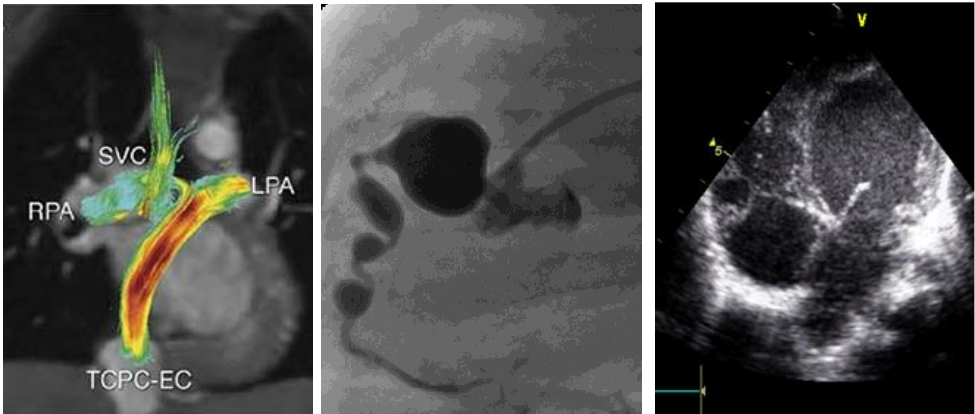


Figure 2: Smoothed hazard function for (A) thromboembolic events, demonstrating an early high-risk phase followed by a progressive decline in risk as previously shown by others [1], and (B) thromboembolic or bleeding events. Dotted lines represent 95% confidence intervals.

n=475 pts

Littérature récente: AOD



Am Heart J. 2019 November ; 217: 52–63. doi:10.1016/j.ahj.2019.08.002.

2019

A Multi-National Trial of a Direct Oral Anticoagulant in Children with Cardiac Disease: Design and Rationale of the SAXOPHONE Study

R. Mark Payne, MD^{a,*}, Kristin M. Burns, MD^b, Andrew C Glatz, MD, MSCE^c, Danshi Li, MD/PhD^d, Xiaodong Li, PhD^d, Paul Monagle, MBBS/MD/MSc^e, Jane W. Newburger, MD/MPH^f, Elizabeth A. Swan, MBA, CCRC^a, Olivia Wheaton, BS^g, Christoph Male, MD/MSc^h
Pediatric Heart Network Investigators

Journal of the American Heart Association

2021

ORIGINAL RESEARCH

Thromboprophylaxis for Children Post-Fontan Procedure: Insights From the UNIVERSE Study

Brian W. McCrindle , MD, MPH; Alan D. Michelson , MD; Andrew H. Van Bergen, MD; Estela Suzana Horowitz, MD; Juan Pablo Sandoval, MD; Henri Justino , MD; Kevin C. Harris, MD, MHSc; John L. Jefferies , MD, MPH; Liza Miriam Pina , MD; Colleen Peluso , RN, MS; Kimberly Nessel, RN, MSN; Wentao Lu, PhD; Jennifer S. Li , MD, MHS; for the UNIVERSE Study Investigators.*

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2022 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 80, NO. 24, 2022
2022

Edoxaban for Thromboembolism Prevention in Pediatric Patients With Cardiac Disease



Michael A. Portman, MD,^{a,*} Jeffrey P. Jacobs, MD,^{b,*} Jane W. Newburger, MD, MPH,^c Felix Berger, MD,^d Michael A. Grosso, MD,^e Anil Duggal, MD,^e Ben Tao, MS,^e Neil A. Goldenberg, MD, PhD,^{f,g}
on behalf of the ENNOBLE-ATE Trial Investigators†

What did we learn (and did not learn) from the pediatric direct oral anticoagulant trials, and how might we better design pediatric anticoagulant trials in the future?

Marisol Betensky MD, MPH^{1,2} | Paul Monagle MD^{3,4} | Christoph Male MD⁵ |
Neil A. Goldenberg MD, PhD^{1,2,6}

2023

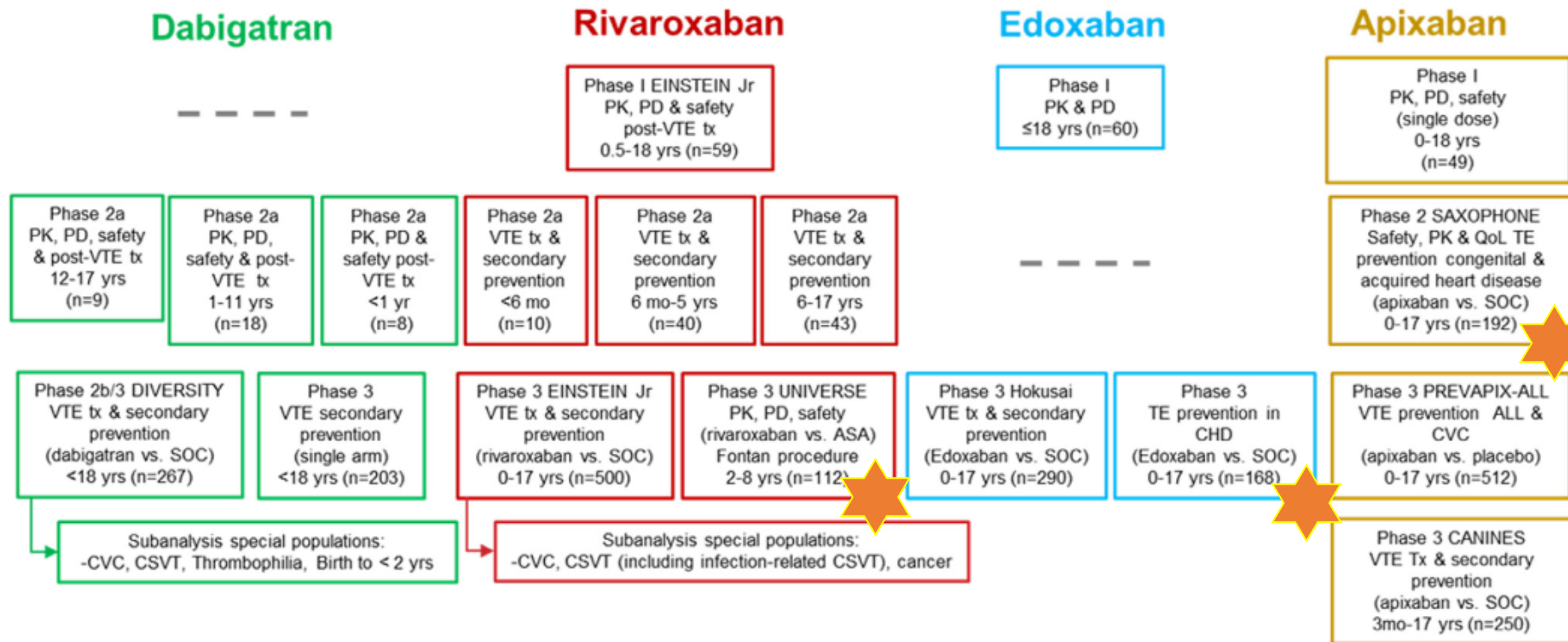


FIGURE 1 Overview of direct oral anticoagulant pediatric investigational programs by direct oral anticoagulant type and trial phase. ALL, acute lymphoblastic leukemia; CHD, congenital heart disease; CVC, central venous catheter; CSVT, cerebral sinus venous thrombosis; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetics; QoL, quality-of-life; SoC, standard of care; TE, thromboembolic events; VTE, venous thromboembolism.

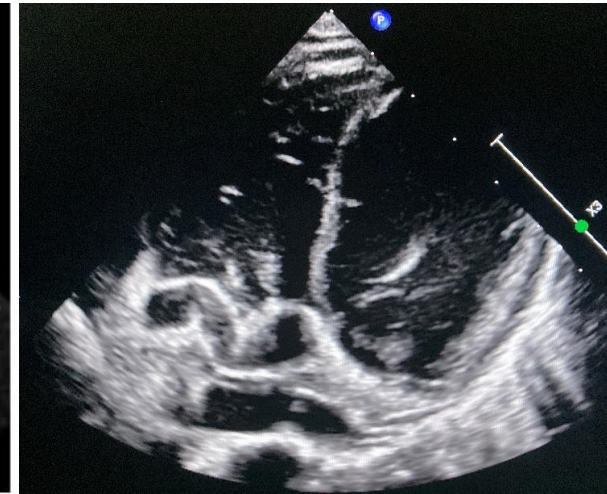
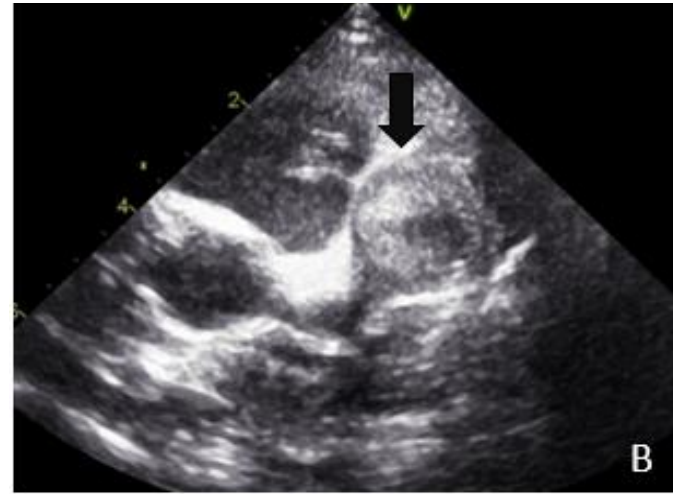
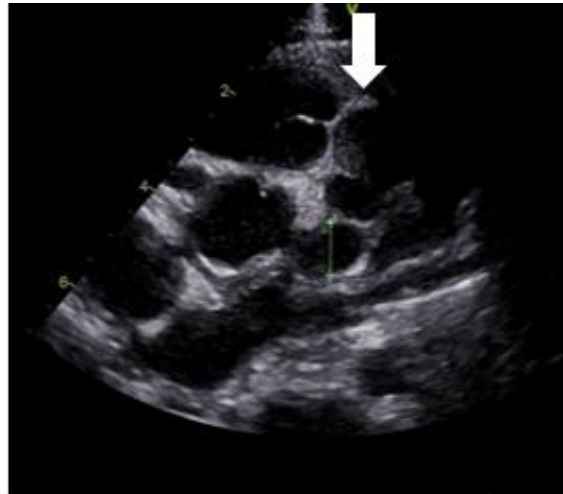
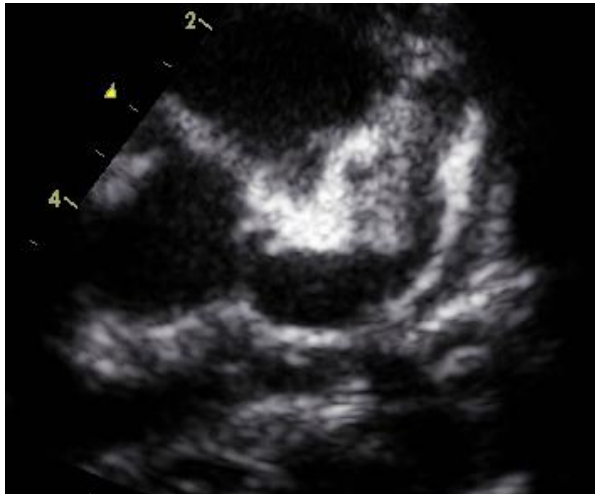
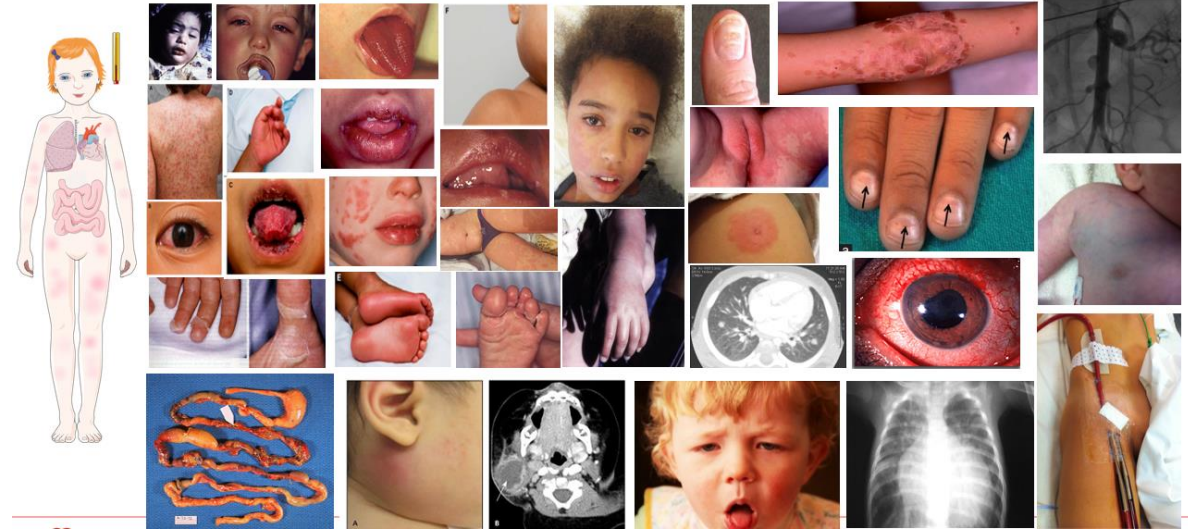
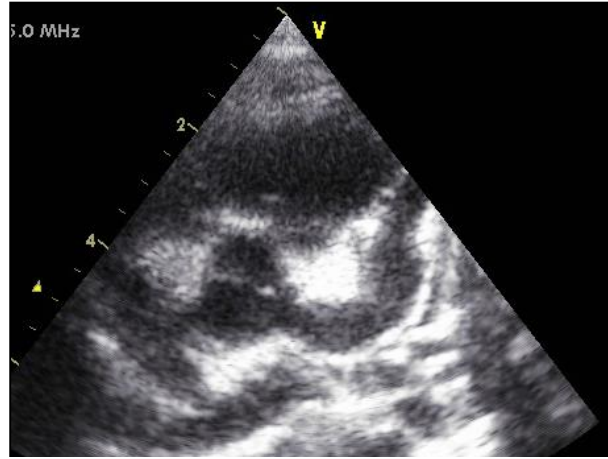
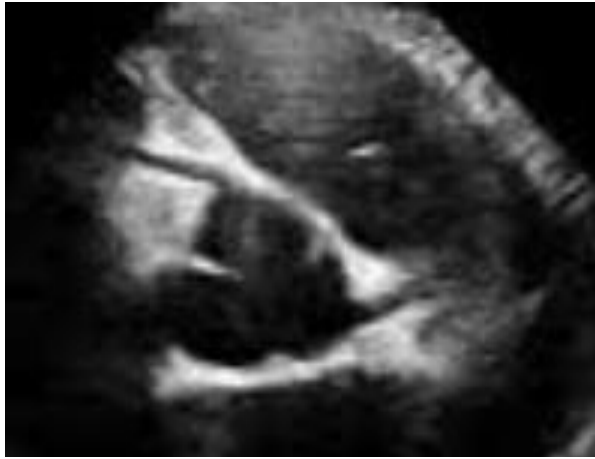
Registre AOD CHEK du M3C

- Création d'un registre de suivi des patients en DCPT sous AOD
- Inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique aux AOD de CMR
- Ouverture en septembre 2023





Maladie de Kawasaki



Diagnostic et traitement

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

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

A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association

Mc Crindle et al., *Circulation* 2017

RHEUMATOLOGY

Original article

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

De Graeff et al., *Rheumatology* 2019



Circulation Journal
Circ J 2020; 84: 1348–1407
doi:10.1253/circj.CJ-19-1094

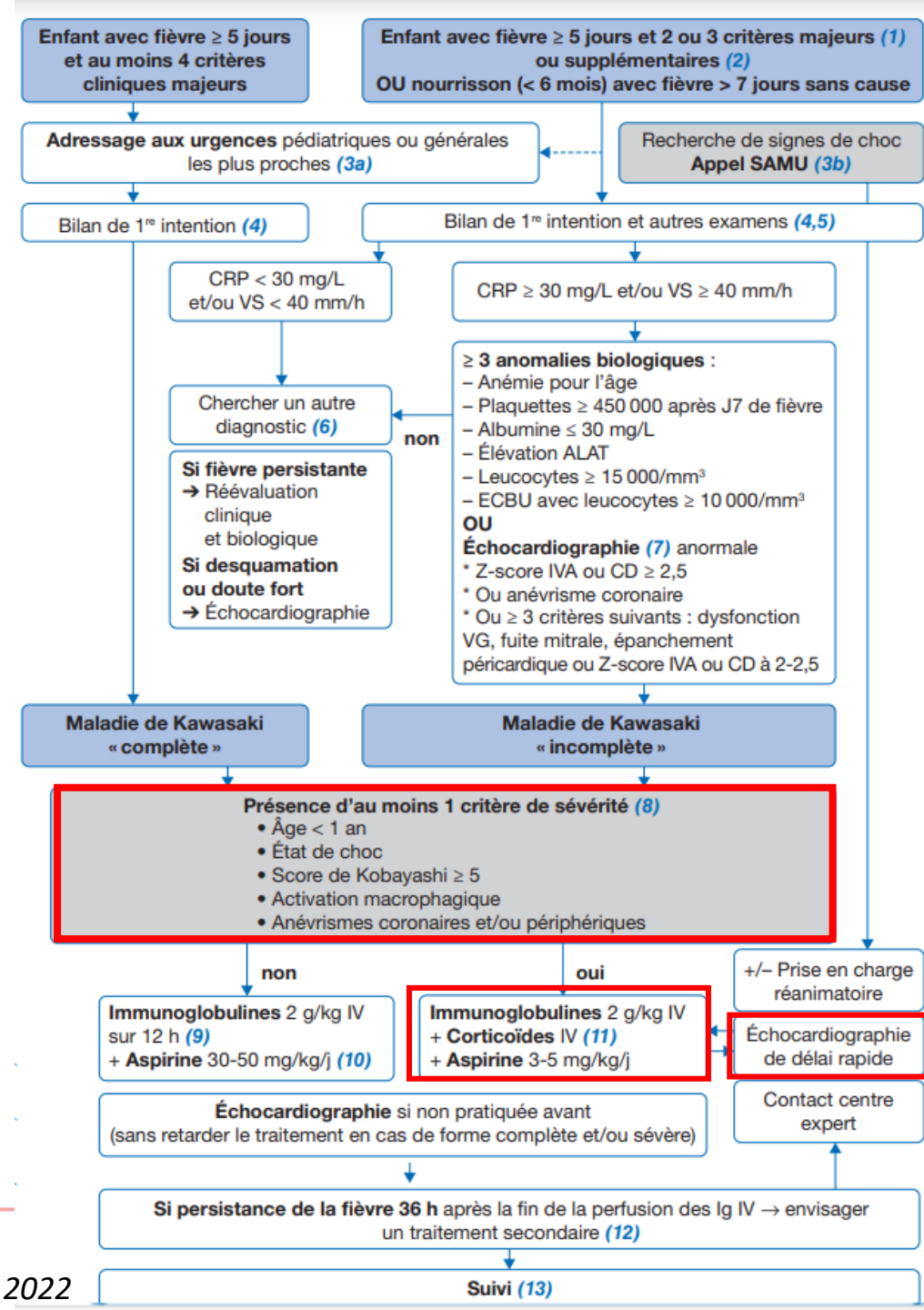
JCS GUIDELINES

JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease

Fukazawa R et al., *Circulation journal* 2020



Pas à pas Kawasaki, Bajolle 2022





Recommandations

Pour les patients avec une atteinte coronaire d'aggravation rapide (Class IIa; LOE

- 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 anévrysmes 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; LOE C)

Pour les patients sans atteinte coronaire:

- Aspirine à dose AAP pendant 6 à 8 semaines, minimum (Class I; LOE C).

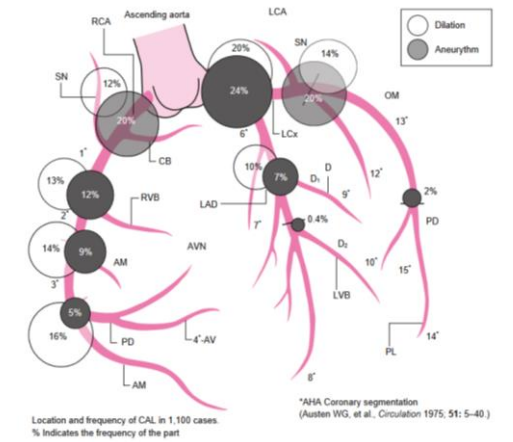
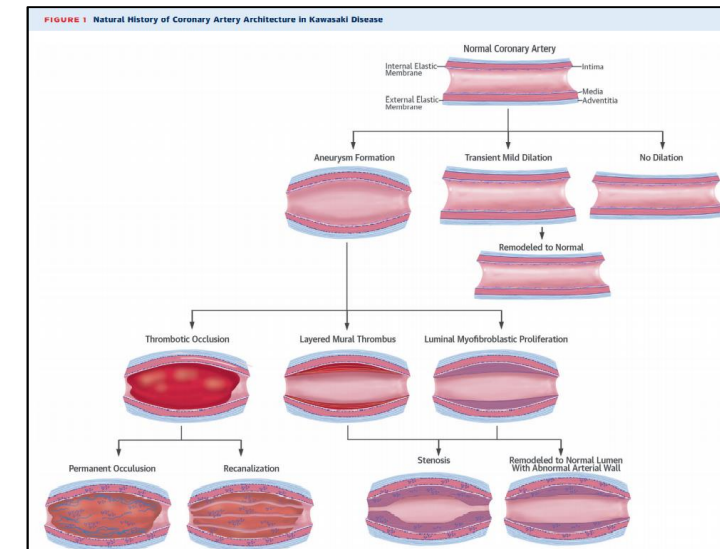
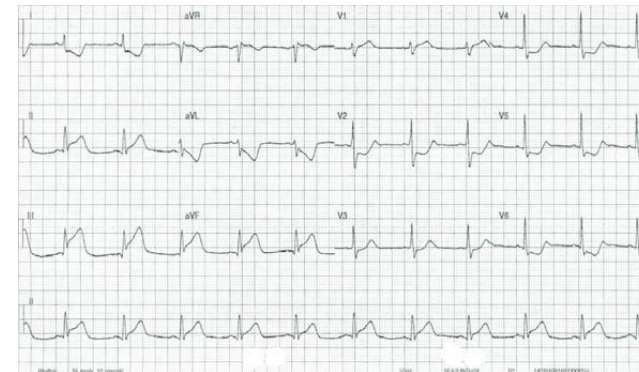


Figure 4. Incidence of coronary artery abnormalities in 3 segments. ○ Incidence of coronary artery dilation; ● Incidence of coronary artery aneurysms. AM, Acute marginal branch; AV, atrioventricular branch; AVN, atrioventricular node branch; CB, conus branch; D, diagonal branch; LAD, left anterior descending artery; LCA, left coronary artery; LVB, left ventricular branch; OM, obtuse marginal branch; PD, posterior descending branch; PL, posterior lateral branch; RVB, right ventricular branch; RCA, right coronary artery; SN, sinoatrial nodal branch. (Modified from Suzuki et al. *Pediatr Cardiol* 1986; 7: 3-9. ¹⁰⁰)





Infarctus en phase aigu



Si des symptômes d'ischémie ou d'infarctus surviennent chez un patient avec une MK, un cardiologue pédiatrique/chirurgien cardiaque/radiologue interventionnel doit être consulté immédiatement.

Le traitement par anticoagulation curative (héparine) et/ou une thrombolyse (alteplase) doivent être discutés

Traitement thrombolytique

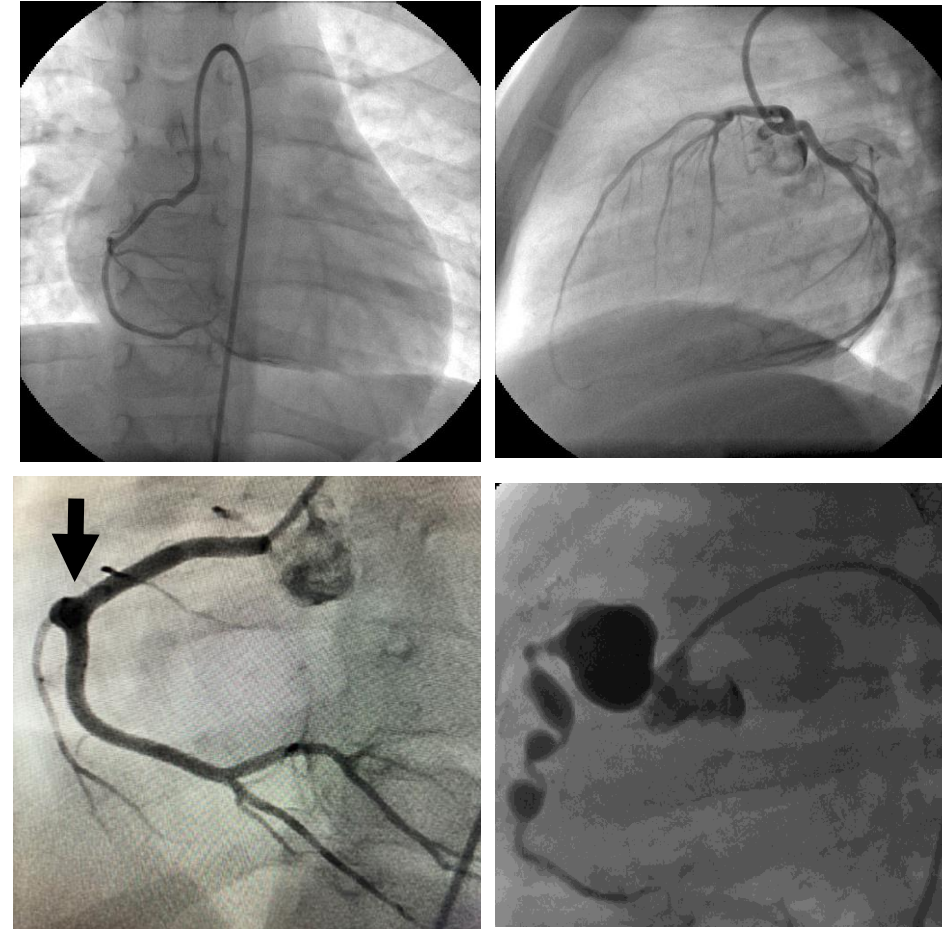
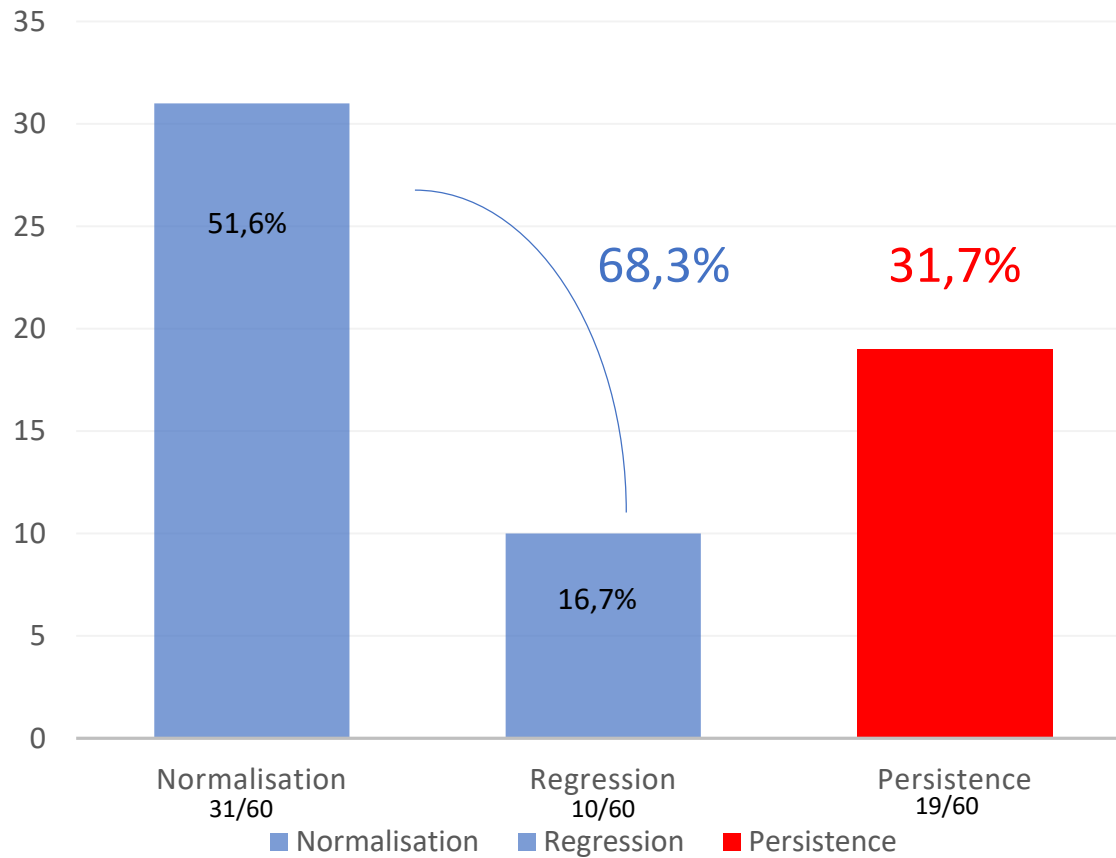
Table 14. Thrombolytic Therapy for Thrombotic Coronary Occlusion in Kawasaki Disease*			
Indication		Within 12 h of onset of ACS Asymptomatic coronary thrombosis	
Drugs		3rd-generation	Monteplase Recombinant modified t-PA
		2nd-generation	Alteplase Recombinant t-PA
		1st-generation	Urokinase
Administration		Systemic IV infusion Intracoronary thrombolysis should be considered in cases of modest effect	
Doses	IV or DIV	Monteplase	27.5×10 ³ U/kg IV injection for 2–3 min
		Alteplase	290–435×10 ³ U/kg (0.5–0.75 mg/kg) IV injection of 10% of the total dose for 1–2 min, DIV of the remaining 90% for 60 min
		Urokinase	10–16×10 ³ U/Kg DIV for 30–60 min
	Intracoronary	Urokinase	4×10 ³ U/kg Intracoronary infusion for 10 min; repeatable no more than 4 times

*Safety and effectiveness are not established in children. Alteplase (Activacin®, Grtpa®); Monteplase (Cleactor®). ACS, acute coronary syndrome; DIV, dripping intravenous infusion; IV, intravenous injection; t-PA, tissue plasminogen activator.

Evolution des anévrysmes géants au M3C (n=60 en 25 ans)

Thèse de Léa BERGEZ

Evolution au screening à un an



En analyse univariée, les facteurs de risque pour la persistance des anévrysmes géants étaient la valeur absolue du diamètre coronaire ≥ 8 mm au diagnostic (OR : 17,5 95 %IC : (3,3-94,4), le Z-score ≥ 18 (OR : 15,5 95 %IC : (2,9-82,8) et l'atteinte bilatérale (OR : 10,4 95 %IC : (1,3-87,7).



Les AVK au M3C avec ETP dédiée

- 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



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 02/2022.
- 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

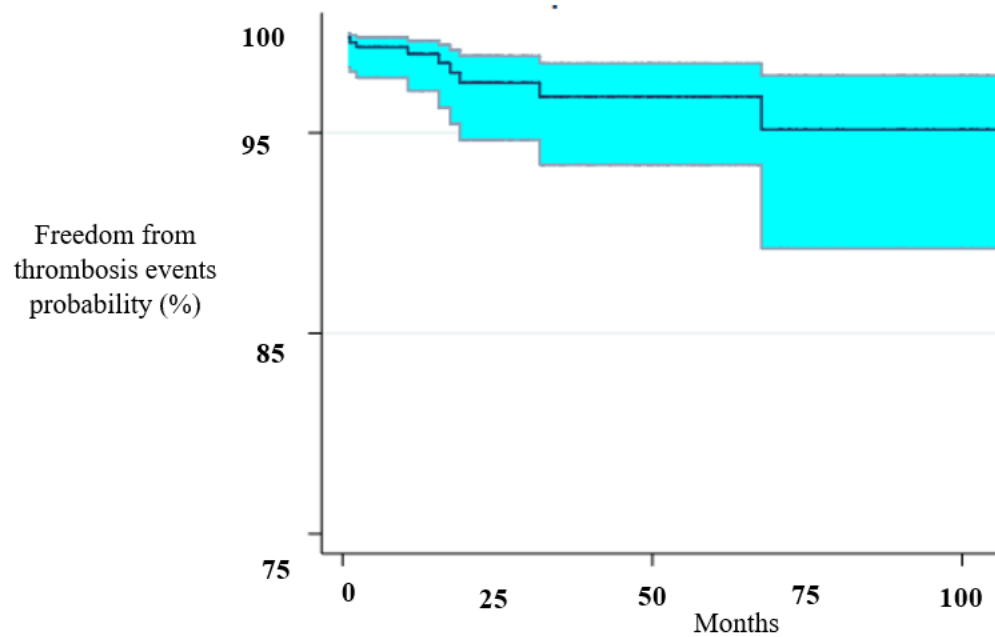


Résultats

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%])

Freedom from thrombosis events



Freedom from thrombosis events probability (%)

100
95
85
75

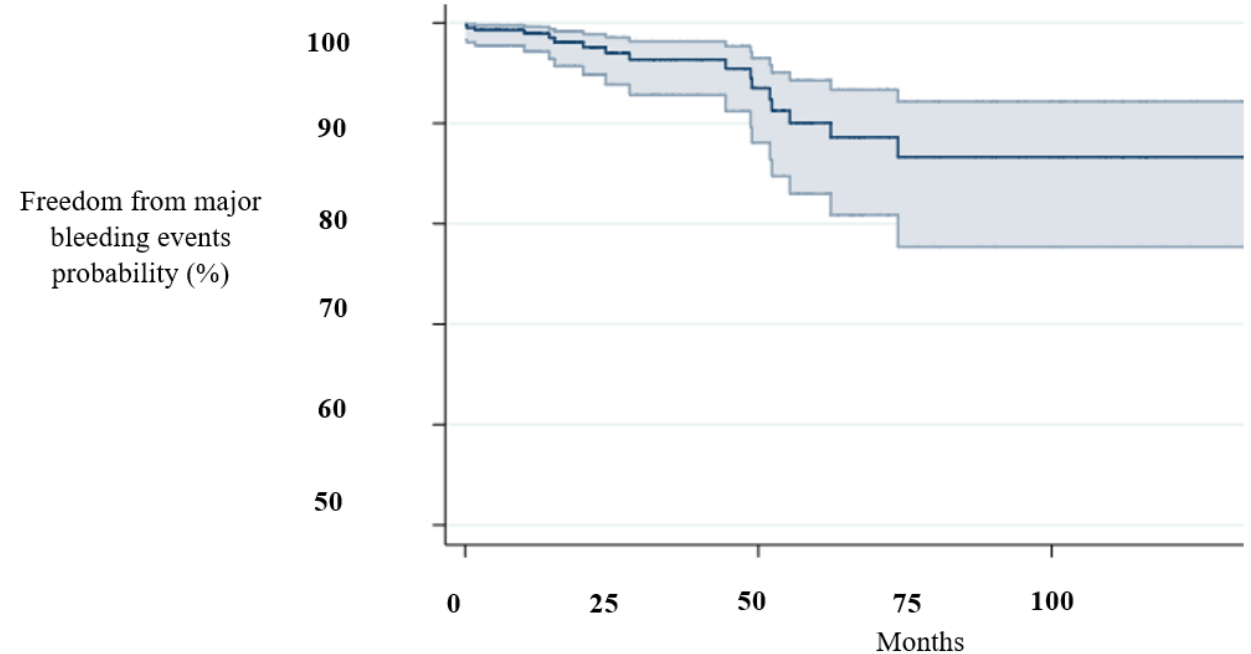
0 25 50 75 100
Months

Number at risk 390 155 93 46 30

Legend — KM curve Confidence bands



Freedom from major bleeding events



Freedom from major bleeding events probability (%)

100
90
80
70
60
50

0 25 50 75 100
Months

Number at risk 390 162 89 43 29

Legend — KM curve Confidence bands



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



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 objectif de l'ETP doit être d'avoir un TTR > 80% pour limiter les EIG
- Incidence de thrombose plus **élevée** pour les Kawasaki
- Absence de **sur-risque hémorragique** pour INR cible de 2,5-3,5
- 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

Risk factors for serious adverse events related to vitamin K antagonists in children with congenital or acquired heart disease: a prospective cohort study

405 children enrolled in our VKA dedicated educational program between 2008 and 2022. The median TTR was 83.1 % (74.4 %–95.3 %).

The incidences of thrombotic and major bleeding events were 0.9 % (CI95 % [0.1–1.8]) and 2.3 % (CI95 % [0.9–3.8]) per patient year, respectively.

In multivariable analysis, giant coronary aneurysms (HR = 7.8 [1.9–32.0], p = 0.005) was the only risk factor for thrombotic events.

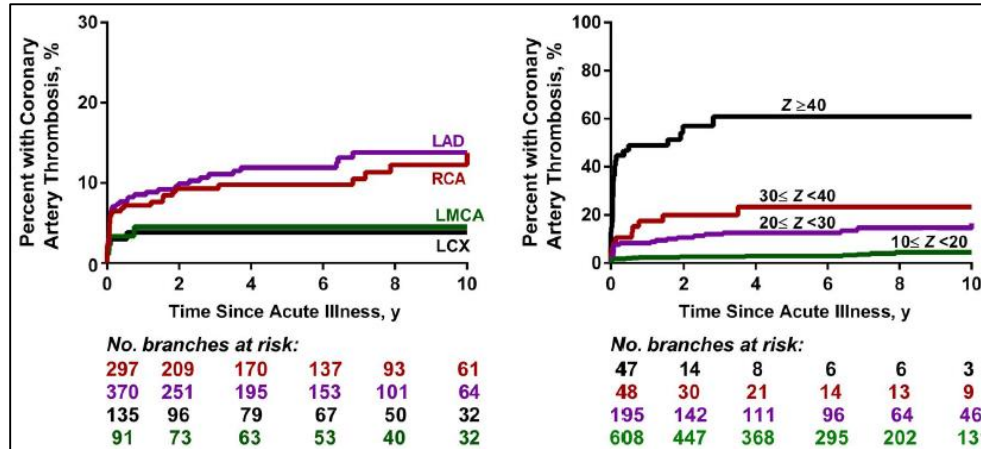
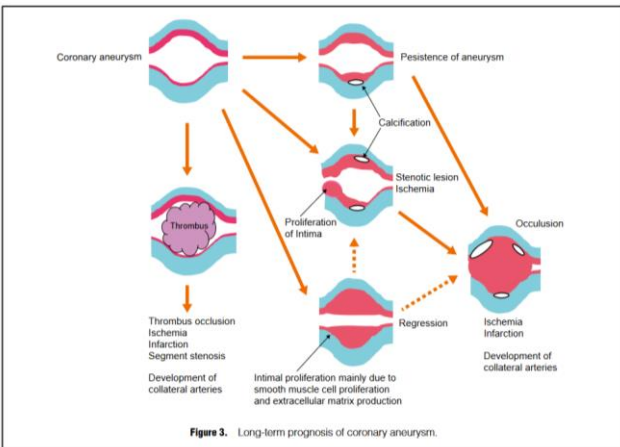


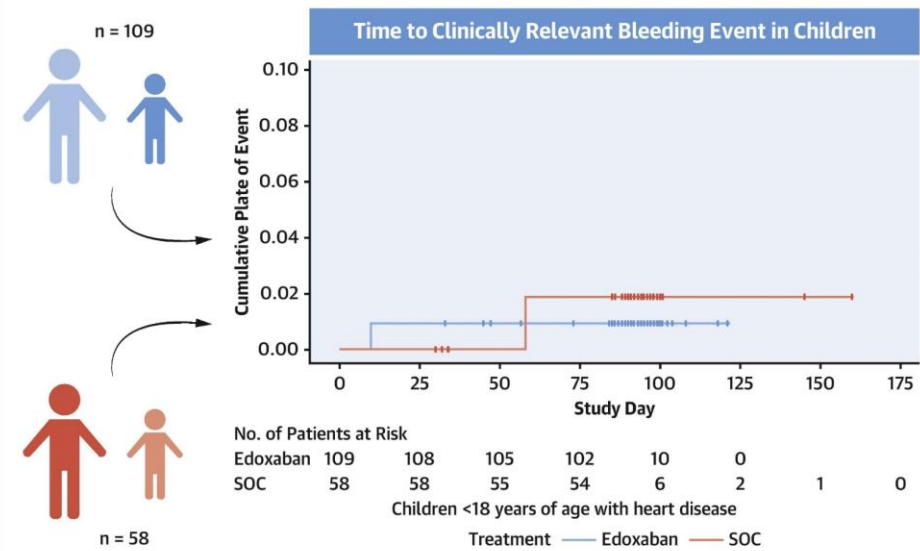
Table 9. Additional Clinical Features That May Increase the Long-Term Risk of Myocardial Ischemia

Greater length and distal location of aneurysms that increase the risk of flow stasis
Greater total number of aneurysms
Greater number of branches affected
Presence of luminal irregularities
Abnormal characterization of the vessel wall (calcification, luminal myofibroblastic proliferation)
Presence of functional abnormalities (impaired vasodilation, impaired flow reserve)
Absence or poor quality of collateral vessels
Previous revascularization performed
Previous coronary artery thrombosis
Previous myocardial infarction
Presence of ventricular dysfunction



AOD et Kawasaki: pas débuté au M3C

CENTRAL ILLUSTRATION: Edoxaban for Thromboembolism Prevention in Pediatric Patients With Cardiac Disease



Portman MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80(24):2301-2310.

	Edoxaban (n = 109)	SOC (n = 58)	Overall (N = 167)
Kawasaki disease	24 (22.0)	13 (22.4)	37 (22.2)
Fontan surgery	48 (44.0)	25 (43.1)	73 (43.7)
Heart failure	4 (3.7)	3 (5.2)	7 (4.2)
Other	33 (30.3)	17 (29.3)	50 (29.9)

TABLE 3 Summary of Adjudicated Bleeding and Thromboembolic Events: Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

	Edoxaban (n = 109)	SOC (n = 58)
Major or CRNM bleeding events	1 (0.9)	1 (1.7)
95% CI of incidence rate (%)	(0.16 to 5.01)	(0.31 to 9.14)
Annualized rate	0.037	0.069
Rate difference (95% CI)	-0.03 (-0.18 to 0.12)	
Major bleeding events	0 (0.0)	0 (0.0)

Edoxaban is a potential alternative mode of thromboprophylaxis in children with cardiac disease showing low rates of CRB and TEs with advantages of once daily dosing and infrequent monitoring requirement.

During the extension period 3 – 12 months

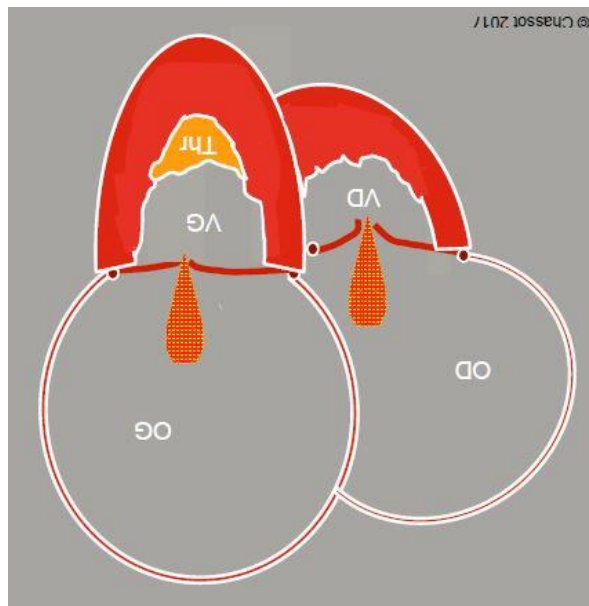
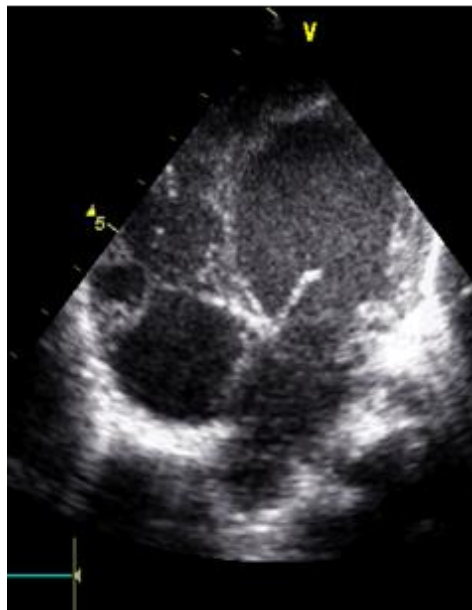
- 2 safety events (1.4%)
 - primary hemorrhagic stroke
 - abdominal bleed caused by traumatic
- 3 efficacy events (2.1%)
 - 2 Coronary artery thromboses
 - 1 stroke

« An adequately powered study would be unachievable due to the very large sample size required and the enormous challenge inherent in enrolling these children. »





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

AOD et Cardiomyopathies: pas débuté au M3C

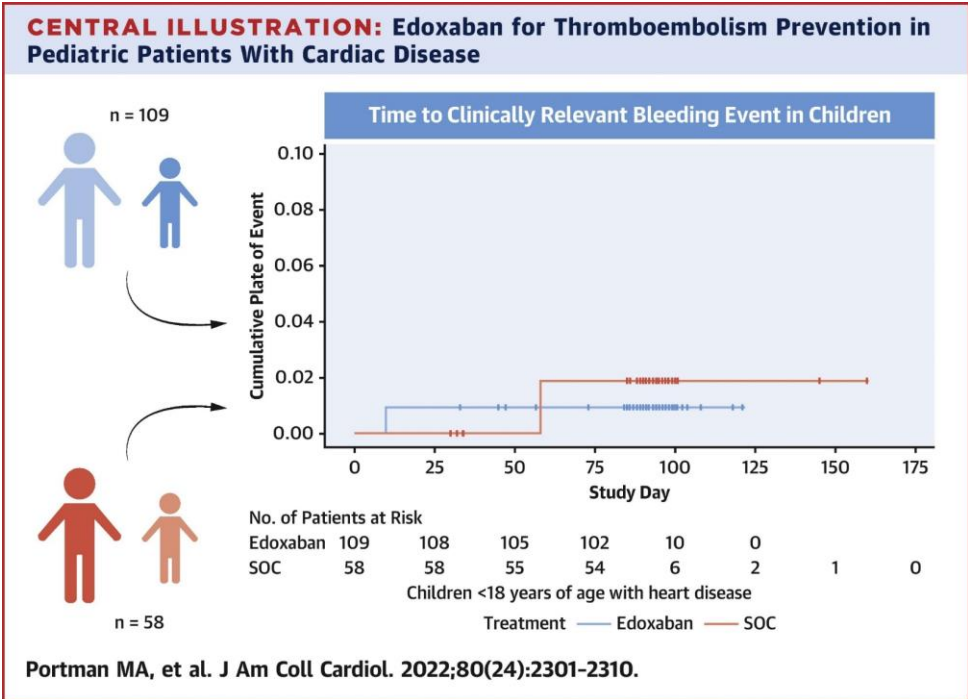


TABLE 3 Summary of Adjudicated Bleeding and Thromboembolic Events: Main Treatment Period (Safety Analysis Set)

	Edoxaban (n = 109)	SOC (n = 58)
Major or CRNM bleeding events	1 (0.9)	1 (1.7)
95% CI of incidence rate (%)	(0.16 to 5.01)	(0.31 to 9.14)
Annualized rate	0.037	0.069
Rate difference (95% CI)	-0.03 (-0.18 to 0.12)	
Major bleeding events	0 (0.0)	0 (0.0)

Edoxaban is a potential alternative mode of thromboprophylaxis in children with cardiac disease showing low rates of CRB and TEs with advantages of once daily dosing and infrequent monitoring requirement.

	Edoxaban (n = 109)	SOC (n = 58)	Overall (N = 167)
Kawasaki disease	24 (22.0)	13 (22.4)	37 (22.2)
Fontan surgery	48 (44.0)	25 (43.1)	73 (43.7)
Heart failure	4 (3.7)	3 (5.2)	7 (4.2)
Other	33 (30.3)	17 (29.3)	50 (29.9)

- During the extension period 3 – 12 months
- 2 safety events (1.4%)
 - primary hemorrhagic stroke
 - abdominal bleed caused by traumatic
 - 3 efficacy events (2.1%)
 - 2 Coronary artery thromboses
 - 1 stroke

« An adequately powered study would be unachievable due to the very large sample size required and the enormous challenge inherent in enrolling these children. »

ANTICOAGULATION

- MHR
- ETP
- AOD
- QDV

