

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

HEMANGIOL® (propranolol) 3,75 mg/ml,

solution buvable

dans le

**Traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies,
des troubles du rythme, de la tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du
syndrome de Marfan**

Version 1 – février 2016

**Agence Nationale de Sécurité du
Médicament et des produits de santé
(ANSM)**

**143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex**

**Tél : 33 (0)1 55 87 30 00
[email : rtu@ansm.sante.fr](mailto:rtu@ansm.sante.fr)**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

**Parc Industriel de la Chartreuse
81100 CASTRES**

Tél. : 0805 70 22 70 (N° vert)

Fax : 05 61 00 98 30

www.rtu-hemangiol.com

email : rtu.hemangiol@statitec.com

TABLE DES MATIERES

1.	LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION	3
1.1	Généralités	3
1.2	Engagement des médecins	3
1.3	Protocole de suivi	3
2.	HEMANGIOL® ET SON AMM	4
3.	HEMANGIOL® DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE, L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES CARDIOMYOPATHIES, LES TROUBLES DU RYTHME, LA TETRALOGIE DE FALLOT, LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL ET LE SYNDROME DE MARFAN.....	5
3.1	Modalités pratiques de prescription, de délivrance, d'administration du médicament	6
3.2	Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU.....	7
4.	MODALITES DE SAISIE, DE TRANSMISSION ET D'EXPLOITATION DES DONNEES	8
	ANNEXES	10
	ANNEXE I : Fiches de suivi médical	11
1)	Fiche d'initiation de traitement	12
2)	Fiches de suivi.....	15
3)	Fiche d'arrêt de traitement	18
	ANNEXE II : Argumentaires pour l'utilisation d'Hemangiol® en pédiatrie dans le cadre de la RTU, dans le traitement de :	20
1)	L'HYPERTENSION ARTERIELLE	21
2)	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES CARDIOMYOPATHIES	23
3)	LES TROUBLES DU RYTHME	25
4)	LA TETRALOGIE DE FALLOT	29
5)	LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL.....	30
6)	LE SYNDROME DE MARFAN.....	32
	ANNEXE III.....	34
1)	NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU(X) TITULAIRE(S) DE L'AUTORITE PARENTALE (PARENT(S) OU REPRESENTANT(S) LEGAL/LEGAUX) DU PATIENT	35
2)	GUIDE POUR L'ENTOURAGE DES PATIENTS	37
	ANNEXE IV : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables	47

1. LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

1.1 Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011 et modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou avec des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique non couvert par l'AMM dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable par l'ANSM. La RTU s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

Elle peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2 Engagement des médecins

Les médecins qui souhaitent prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet d'une RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment à :

- informer le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer in fine le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et de mieux assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

1.3 Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (cf. Annexe I).
2. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II).
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du produit dans le cadre de son AMM consultable sur le site Internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

4. Une information à destination des titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. note d'information Annexe III). Le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient peuvent consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site Internet suivant :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
5. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, ainsi que les formulaires de signalement des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination, d'une part, des professionnels de santé et, d'autre part, des patients (cf. Annexe IV).

Le protocole de suivi et ses annexes mentionnant la date d'entrée en vigueur de la RTU sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) ainsi que sur celui du laboratoire (www.rtu-hemangiol.com). Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par le laboratoire.

Exploitation des données Les informations recueillies dans le cadre de la RTU seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées à PIERRE FABRE MEDICAMENT. Conformément à la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le laboratoire pharmaceutique veillera à préserver la confidentialité des données recueillies. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès et de rectification auprès des médecins, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques. Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

Une synthèse des données collectées sera transmise annuellement à l'ANSM sous forme de rapports de synthèse qui comporteront notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports annuels correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. HEMANGIOL® ET SON AMM

Hemangiol® 3,75 mg/mL, solution buvable est une spécialité à base de propranolol, un bêtabloquant.

Hemangiol® est autorisé dans l'Union Européenne depuis Avril 2014 et est commercialisé en France depuis juillet 2014.

Dans le cadre de son AMM (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>), Hemangiol® est indiqué dans le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique :

- Hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel,

- Hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples,
- Hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Le traitement doit être instauré chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, par un médecin expérimenté dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des hémangiomes infantiles, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.

Ainsi, en France, dans le cadre de son AMM, Hemangiol® est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et à une administration initiale hospitalière selon les recommandations du RCP.

Cette AMM est accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques européen comportant diverses mesures de minimisation des risques, notamment :

- le suivi de risques importants identifiés : hypotension, bradycardie, bronchospasme, hypoglycémie,
- la mise en place de matériels éducatifs pour les aidants amenés à traiter des enfants par Hemangiol® : conseils de préparation de la solution, information sur le suivi et la prise en charge des hypoglycémies et autres risques identifiés...,
- la réalisation d'une étude de suivi de l'utilisation.

Le matériel éducatif précité ainsi que ses mises à jour sont mis à la disposition des professionnels de santé concernés par PIERRE FABRE MEDICAMENT, pendant toute la durée de la RTU, dans le cahier informatisé de recueil des données de la RTU disponible à l'adresse suivante : www.rtu-hemangiol.com ainsi que sur demande auprès de PIERRE FABRE MEDICAMENT au 0805 70 22 70.

3. HEMANGIOL® DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE, L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES CARDIOMYOPATHIES, LES TROUBLES DU RYTHME, LA TETRALOGIE DE FALLOT, LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL ET LE SYNDROME DE MARFAN.

La présente RTU vise à encadrer la prescription de la spécialité Hemangiol® dans des indications autres que celles de l'AMM, à savoir le :

Traitement des patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bêta-bloquant

via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec PIERRE FABRE MEDICAMENT.

En effet, sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles, le rapport bénéfice/risque d'Hemangiol® est présumé favorable dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies, des troubles du rythme, de la tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan (cf Annexe II).

3.1 Modalités pratiques de prescription, de délivrance, d'administration du médicament

A l'exception de l'indication, de l'âge des enfants traités, du schéma posologique et de la durée de traitement, les modalités d'utilisation d'Hemangiol® dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment les modalités d'administration, les contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et les modalités de surveillance du patient ; les effets indésirables attendus sont également comparables. Il est donc impératif que le médecin prescrivait Hemangiol® dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM et de ses mises à jour (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Conditions de prescription et délivrance du traitement :

Dans le cadre de cette RTU, Hemangiol® est soumis à une prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en cardiologie, en pédiatrie ou en néphrologie. Les premières administrations seront réalisées sous surveillance médicale, en milieu hospitalier, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.

Après prescription initiale et titration hospitalières, le suivi du patient et le renouvellement du traitement, doivent être assurés par un spécialiste qu'il exerce en ville ou à l'hôpital.

Le suivi du patient au bout de 6 mois puis annuellement par le spécialiste hospitalier est recommandé.

Critères de prescription :

Patients pédiatriques dès la naissance (quel que soit l'âge gestationnel) atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou de cardiomyopathie, de trouble du rythme, de tétralogie de Fallot, d'un syndrome du QT long congénital ou d'un syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bêta-bloquant.

La formulation en solution buvable est particulièrement adaptée pour les enfants de moins de 6 ans. Cette RTU peut néanmoins concerner les enfants de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler des comprimés.

Posologie

La posologie est exprimée en propranolol base. La dose initiale recommandée est au minimum de 0,5 mg/kg/jour, répartie en 2 à 3 prises quotidiennes.

Au cours de la phase de titration, chaque augmentation posologique doit être réalisée sous surveillance médicale dans les mêmes conditions que pour l'administration de la dose initiale. Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant.

Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à l'atteinte de la réponse thérapeutique attendue, sous surveillance médicale, par paliers de 24 heures au minimum.

La dose maximale recommandée est de 3 mg/kg/jour.

Si l'enfant ne mange pas ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose. Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue.

Mode d'administration

HEMANGIOL doit être administré pendant ou juste après un repas afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Il doit être administré directement dans la bouche de l'enfant à l'aide de la seringue

pour administration orale graduée en mg de propranolol base fournie avec le flacon de solution buvable (voir les instructions d'utilisation à la rubrique 3 de la notice).

HEMANGIOL et le repas doivent être donnés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de l'enfant.

Le flacon ne doit pas être agité avant utilisation.

Si nécessaire, le médicament peut être dilué dans une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant. Ne pas verser le produit dans un biberon plein.

Le mélange peut être effectué avec une cuillère à café (environ 5 ml) de lait pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg ou avec une cuillère à soupe (environ 15 ml) de lait ou de jus de fruit pour les enfants pesant plus de 5 kg et administré dans un biberon. Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 heures.

Durée de traitement :

Pour ces affections de longue durée, le traitement ne sera interrompu que sur décision du médecin (réponse insuffisante, effet indésirable, ...).

3.2 Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les données au décours de chacune des visites, une fiche spécifique devra être remplie par le médecin prescripteur via un site Internet dédié sécurisé (voir chapitre 4 et modèles en Annexe I) à chacune des visites prévues à 6 mois puis annuellement.

Si un spécialiste de ville souhaite compléter des visites de suivi intermédiaires ou déclarer une fin de traitement, il peut en avoir la possibilité via une connexion Internet sécurisée (avec identifiant et mot de passe) à l'adresse suivante : www.rtu-hemangiol.com
Il doit au préalable demander le numéro d'identification patient (voir détails en rubrique 4).

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par Hemangiol® pour une indication couverte par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de cette RTU.

Période d'initiation

Si le patient répond aux critères de prescription d'Hemangiol® lors de la première visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l'AMM <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- informe le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,

- remet au(x) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient la note d'information et le guide pour l'entourage des patients qui leur sont destinés (cf. Annexe III), le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe IV).

A la fin de la période d'initiation (obtention de la dose thérapeutique) :

- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe I) selon les modalités décrites au chapitre 4 ;
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement (se référer au RCP) ;
- évalue l'efficacité et la tolérance afin d'envisager la poursuite du traitement ;
- complète la fiche de suivi de traitement (cf. Annexe I), avec au minimum une fiche annuelle par patient traité ;
- complète la fiche d'arrêt de traitement le cas échéant (cf. Annexe I).

En cas de survenue d'effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le signalera à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe I) et renseignera la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV).

4. MODALITES DE SAISIE, DE TRANSMISSION ET D'EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patients suivis dans le cadre de cette RTU devront être saisies par le médecin prescripteur dans **un cahier informatisé de recueil de données** accessible via une connexion Internet sécurisée (avec identifiant et mot de passe) à l'adresse suivante :

www.rtu-hemangiol.com

En cas de difficultés ou de problèmes de connexion, les fiches de suivi pourront être complétées sous format papier (Annexe I) et envoyées par fax : 05 61 00 98 30 ou email : rtu.hemangiol@statitec.com pour collecte des données de la RTU.

La saisie des données des patients est **indispensable** afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement dans les indications de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Si un spécialiste de ville souhaite compléter des visites de suivi intermédiaires ou déclarer une fin de traitement, il doit obtenir la création d'un compte pour accéder aux données de son patient. Pour ce faire, il fait une demande :

- de préférence par téléphone au **0805 70 22 70 (N° vert)** ;
- par défaut via une connexion Internet à l'adresse suivante www.rtu-hemangiol.com. Dans ce cas, il obtiendra ses codes dans un délai de 24h ouvrées.

Si le médecin prescripteur initial souhaite lui aussi entrer une visite de suivi ou d'arrêt de traitement pour un patient qui a été suivi par un spécialiste de ville, il doit redemander un accès à son patient :

- de préférence par téléphone au **0805 70 22 70 (N° vert)** ;
- par défaut via une connexion Internet à l'adresse suivante www.rtu-hemangiol.com. Dans ce cas, il obtiendra ses codes dans un délai de 24h ouvrées.

Les données colligées seront analysées par le laboratoire, annuellement à partir de l'entrée en vigueur de la RTU et jusqu'à la fin de la RTU. Ces données feront l'objet de rapports de synthèse rédigés par le laboratoire et transmis à l'ANSM. Le résumé de ces rapports tel que validé par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

ANNEXES

- Annexe I** Contenu des fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs dans le cahier informatisé de recueil de données
- 1) Fiche d'initiation
 - 2) Fiches de suivi
 - 3) Fiche d'arrêt de traitement
- Annexe II** Argumentaires et Références bibliographiques
- 1) Hypertension artérielle
 - 2) Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies
 - 3) Troubles du rythme
 - 4) Tétralogie de Fallot
 - 5) Syndrome du QT long congénital
 - 6) Syndrome de Marfan
- Annexe III** Note d'information destinée au(x) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient dans le cadre de la RTU
Guide pour l'entourage du patient
- Annexe IV** Déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
- par les professionnels de santé,
 - par le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale (parent(s) ou représentant(s) légal/légaux) du patient

ANNEXE I : Fiches de suivi médical

1) FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

2) FICHES DE SUIVI DE TRAITEMENT

3) FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

1) Fiche d'initiation de traitement

Cette fiche d'initiation de traitement est à compléter à la fin de la titration d'Hemangiol®.

Cas particuliers des patients ayant démarré un traitement par Hemangiol® avant l'entrée en vigueur de la RTU :

Afin de pouvoir exploiter et analyser les données collectées lors du suivi, veuillez compléter cette fiche avec les informations de votre patient à l'initiation du traitement par Hemangiol®. Complétez ensuite les fiches de suivi correspondant aux visites réalisées seulement à partir de l'entrée en vigueur de la RTU.

La posologie d'Hemangiol® est exprimée en propranolol base.

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg/kg/jour au minimum, répartie en 2 ou 3 prises quotidiennes.

Le traitement doit être instauré par un médecin cardiologue, pédiatre, néphrologue, dans un environnement clinique contrôlé dans lequel des installations adéquates pour la prise en charge des réactions indésirables, y compris celles nécessitant des mesures d'urgence, sont disponibles.

Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique, sous surveillance médicale, par paliers de 24 heures au minimum.

Après la phase de titration, la dose sera réajustée par le médecin en fonction de l'évolution du poids de l'enfant.

La dose maximale recommandée est de 3 mg/kg/jour.

Le médicament doit être pris pendant ou juste après un repas. Si l'enfant ne mange pas ou vomit, il est recommandé de ne pas administrer la dose. Si l'enfant recrache une dose ou ne prend pas tout le médicament, il convient de ne pas lui administrer une autre dose et d'attendre la dose suivante prévue.

Hemangiol® 3,75 mg/ml, solution buvable RTU : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et cardiomyopathies, troubles du rythme, tétralogie de Fallot, syndrome du QT long congénital et syndrome de Marfan		
Initiales patient : (nom) (prénom)	N° attribué automatiquement 	Fiche d'initiation de traitement (1/2)

Date de la visite (JJ/MM/AAAA) : 20

IDENTIFICATION DU PATIENT

Date de naissance : (JJ/MM/AAAA) :

Sexe : ☐ M ☐ F

Poids à la visite : kg

Prématuré : ☐ Oui ☐ Non Si oui, poids à la naissance : kg

DIAGNOSTIC

- Maladie :**
- ☐ Hypertension artérielle

☐ Insuffisance cardiaque, Cardiomyopathie

☐ Troubles du rythme

↳ ☐ Tachycardie supra-ventriculaire (jonctionnelle)

☐ Tachycardie atriale

☐ Tachycardie ventriculaire

☐ Extrasystoles atriales

☐ Extrasystoles ventriculaires

☐ Tétralogie de Fallot

☐ Syndrome du QT long congénital

☐ Syndrome de Marfan

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) :

**Si le jour et/ou le mois ne sont pas connus, merci de saisir « NK » ; exemple NK/03/2013*

Antécédents personnels et comorbidités de l'enfant : ☐ Oui ☐ Non

Si Oui, précisez :

TRAITEMENT DE LA PATHOLOGIE DANS LE CADRE DE LA RTU

• **Traitements antérieurs à l'entrée dans la RTU)**

☐ Enfant jamais traité pour la pathologie ☐ Enfant déjà traité pour la pathologie

Si déjà traité, merci de lister ci-dessous les traitements antérieurs prescrits (nom, posologie, date de début et de fin) pour l'indication de la RTU (hors traitement en cours au moment de l'entrée dans la RTU)

Traitements antérieurs				
Nom du traitement	Dose journalière	Unité	Date de début	Date de fin
				
				
				

Hemangiol® 3,75 mg/ml, solution buvable RTU : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et cardiomyopathies, troubles du rythme, tétralogie de Fallot, syndrome du QT long congénital et syndrome de Marfan		
Initiales patient : (nom) (prénom)	N° attribué automatiquement 	Fiche d'initiation de traitement (2/2)

• **Traitement en cours par du propranolol (au moment du passage en RTU):**

☐ Oui* ☐ Non

*Si Oui, lequel ? ☐ Syprol® dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation
☐ Préparation à base de propranolol
☐ Hemangiol® débuté avant l'entrée du patient dans la RTU

Date de la 1^{ère} prise (JJ/MM/AAAA) :

Dose actuelle : , mg/kg/jour

• **Initiation d' Hemangiol® dans la cadre de la RTU :**

Date de la 1^{ère} prise d'Hemangiol® (JJ/MM/AAAA) :

Dose : Lors de la première prise d'Hemangiol® : , mg/kg/jour

En fin de titration : , mg/kg/jour

• **Traitements associés pour la prise en charge de l'indication concernée par la RTU ?**

☐ Oui ☐ Non ; Si Oui, merci de lister les traitements (nom, posologie, date de début) ci-dessous :

Traitements associés			
Nom du traitement	Dose journalière initiale	Unité	Date de début
			
			
			

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Spécialité :

Tel :

Fax :

Signature et date :

Les informations recueillies seront traitées par PIERRE FABRE MEDICAMENT pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de la RTU. Ces données sont destinées au personnel habilité de PIERRE FABRE MEDICAMENT.

2) Fiches de suivi

Les fiches de suivi doivent être complétées :

- Après chaque visite de l'enfant au cours de son traitement par Hemangiol®.
- Et lors de l'arrêt de traitement par Hemangiol®.

Hemangiol® 3,75 mg/ml, solution buvable RTU : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et cardiomyopathies, troubles du rythme, tétralogie de Fallot, syndrome du QT long congénital et syndrome de Marfan		
Initiales patient : (nom) (prénom)	N° attribué automatiquement 	Fiche de suivi (1/2)

Date de la visite (JJ/MM/AAAA) : 20

Poids : kg

TOLERANCE

Si au moins un évènement indésirable (y compris le décès) est survenu depuis la dernière fiche complétée, merci de le signaler au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement. (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr) à l'aide du formulaire disponible en annexe IV ou via le lien suivant : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do.

SUIVI CLINIQUE

Examen clinique

☐ Oui ☐ Non

Examens complémentaires

- ECG : ☐ Oui ☐ Non
- ECG Holter : ☐ Oui ☐ Non
- Echocardiographie : ☐ Oui ☐ Non

• Commentaires du médecin prescripteur :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

HEMANGIOL® ET TRAITEMENTS ASSOCIES

- Existence d'au moins un arrêt temporaire d'Hemangiol® depuis la dernière fiche complétée :

☐ Oui ☐ Non

Si oui, merci de lister les raisons d'arrêt ci-dessous :

	<u>Intolérance¹</u>	<u>Inobservance</u>	<u>autre</u>
Raison de l'arrêt	☐	☐	
Raison de l'arrêt	☐	☐	
Raison de l'arrêt	☐	☐	

¹ Si la raison de l'arrêt est un évènement indésirable, merci de le signaler au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr) à l'aide du formulaire disponible en annexe IV ou via le lien suivant : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do.

3) Fiche d'arrêt de traitement

Hemangiol® 3,75 mg/ml, solution buvable RTU : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et cardiomyopathies, troubles du rythme, tétralogie de Fallot, syndrome du QT long congénital et syndrome de Marfan		
Initiales patient : _ _ _ _ _ _ _ _ (nom) (prénom)	N° attribué automatiquement _ _ _ _ _	Fiche d'arrêt de traitement (1/1)

Date de la visite (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_|_|_|_| 20 |_|_|_|_|_|

Poids : |_|_|_|_|_|_| kg

TRAITEMENT PAR HEMANGIOL®

Date de la dernière prise d'Hemangiol® (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_|_|_|_| 20 |_|_|_|_|_|

Dernière dose d'Hemangiol® avant l'arrêt de traitement : |_|_|_|_|_| , |_|_| mg/kg/jour

RAISON PRINCIPALE D'ARRET DU TRAITEMENT

- ☐ Guérison
- ☐ Absence de réponse
- ☐ Décès du patient* Date du décès (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_|_|_|_| 20 |_|_|_|_|_|
- Raison du décès : ☐ Décès lié à un effet indésirable
☐ Décès lié à la progression de la maladie
☐ Autre raison
- ☐ Effet indésirable*
- ☐ Patient perdu de vue → Date du dernier contact (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_|_|_|_| 20 |_|_|_|_|_|
- ☐ Chirurgie cardio-vasculaire
- ☐ Relai par un autre traitement (*préciser*) :
- ☐ Décision du médecin / des parents (*préciser*) :
- ☐ Autre raison (*préciser*) :

* Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être dû à Hemangiol®, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr) à l'aide du formulaire disponible en annexe IV ou via le lien suivant : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do.

Nom du médecin prescripteur :	
Hôpital :	
Spécialité :	
Tel :	Fax :
Signature et date :	

Les informations recueillies seront traitées par PIERRE FABRE MEDICAMENT pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de la RTU. Ces données sont destinées au personnel habilité de PIERRE FABRE MEDICAMENT.

ANNEXE II : Argumentaires pour l'utilisation d'Hemangiol® en pédiatrie dans le cadre de la RTU, dans le traitement de :

- 1) L'HYPERTENSION ARTERIELLE**
- 2) L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES CARDIOMYOPATHIES**
- 3) LES TROUBLES DU RYTHME**
- 4) LA TETRALOGIE DE FALLOT**
- 5) LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL**
- 6) LE SYNDROME DE MARFAN**

1) L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Chez l'enfant, l'hypertension artérielle (HTA) se définit par des valeurs tensionnelles supérieures au 97,5^{ème} percentile (1) et elle est, a priori, toujours secondaire, conséquence d'une maladie rénale parenchymateuse ou vasculaire, parfois d'une coarctation de l'aorte ou d'une anomalie endocrinienne (2). La mesure de la tension artérielle doit être réalisée au calme, en utilisant un brassard adapté à l'âge et la taille de l'enfant. Le diagnostic n'est confirmé que par la présence de chiffres tensionnels élevés mesurés à différentes occasions au cours du temps ≥ 3 mesures). De plus, les normes de pression artérielle étant évolutives selon l'âge, le sexe, mais aussi la taille et le poids de l'enfant, l'interprétation des résultats doit se faire au regard de courbes existantes, en tenant compte de la méthode de mesure utilisée (ex : méthode sphingmomanométrique). Lorsque les valeurs mesurées se situent entre le 97,5^{ème} percentile et le 97,5^{ème} percentile + 10 mmHg, on parle d'« HTA limite » ; celle-ci doit faire l'objet d'une exploration et d'un traitement uniquement si elle présente un retentissement clinique chez l'enfant. Entre le 97,5^{ème} percentile + 10 mmHg et le 97,5^{ème} percentile + 30 mmHg, l'HTA est dite « confirmée » et un traitement doit être instauré suite à la recherche étiologique. Au-delà du 97,5^{ème} percentile + 30 mmHg, l'HTA est immédiatement menaçante et nécessite une hospitalisation permettant la mise en place d'un traitement d'urgence adapté (1).

La prévalence de l'HTA de l'enfant a récemment été estimée entre 1 et 5% aux Etats-Unis (3). Par ailleurs, diverses études, conduites au début des années 2000, ont rapporté des taux de prévalence compris entre 1 et 3% (4-7) ce qui semble soutenir la thèse d'une augmentation de la prévalence de cette pathologie dans la population pédiatrique au cours du temps.

Le traitement antihypertenseur vise principalement à prévenir les complications cardiovasculaires et rénales de l'HTA. Chez l'enfant, les recommandations sont proches de celles destinées à l'adulte ; ainsi, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques et les diurétiques peuvent être utilisés (8-10). Peu d'études ont cependant été conduites sur l'utilisation des antihypertenseurs en pédiatrie (11). Néanmoins, la Société Européenne d'Hypertension (2009, 10) recommande d'initier d'emblée un traitement en cas d'HTA secondaire documentée, quelle qu'en soit la sévérité, mais de privilégier dans un premier temps une prise en charge non médicamenteuse pour l'HTA essentielle. Les stratégies thérapeutiques restent cependant limitées par le faible nombre de traitements autorisés chez l'enfant ou bénéficiant de formes galéniques adaptées. On peut noter que la solution buvable d'un bêtabloquant (acebutolol 40mg/ml) a reçu une AMM pour le traitement de l'HTA chez l'enfant avec la possibilité d'augmenter la dose de traitement pour les HTA secondaires d'origine réno-vasculaire.

Dans le traitement de l'HTA chez l'enfant, la Société Européenne d'Hypertension (2009, 10) préconise d'initier le traitement par propranolol à la dose de 1 mg/kg en 2 ou 3 prises quotidiennes. Cette recommandation se base sur les résultats de 2 essais cliniques :

- Griswold et al (12) : 9 patients de 5 à 16 ans souffrant d'HTA et suivis 3 à 7 jours avant l'évaluation, avec une dose moyenne de propranolol de 2,5mg/kg/j [0,6 - 6,4]. Résultats : diminution significative moyennes de 26 mmHg de la TAS et de 20mmHg de la TAD. Un patient du groupe propranolol a présenté une crise d'asthme déclenchée par le propranolol,
- Bachmann (13) : 12 patients de 3 à 15 ans (11 avec HTA rénale et 1 avec HTA essentielle), traités soit par de la chlorthalidone soit du propranolol (dose moyenne de 1-2 mg/kg/j, 5 mg/kg/j au maximum). Résultats : diminution significative des moyennes tensionnelles de 22,3 mmHg dans le groupe propranolol *versus* diminution significative des moyennes tensionnelles de 15 mmHg dans le groupe chlorthalidone.

Sources

- 1 Garnier A., Hypertension artérielle de l'enfant, 2012, Disponible: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/09/Hypertension_arterielle_de_l_enfant.pdf
- 2 Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension: an update on etiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(2): 235–53.
- 3 Ahern D, Dixon E. Pediatric hypertension: a growing problem. *Prim Care*. 2015;42(1):143-50.
- 4 Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Review* 2002; 23(6): 197–209.
- 5 Kay JD, Sinaiko AR, Daniels SR. Pediatric hypertension. *Am Heart J* 2001;142: 422–32

- 6 Sinaiko AR, Gomez-Martin O, Prineas RJ. Prevalence of «significant» hypertension in junior high-school aged children: the children and adolescent blood pressure program. *J Pediatr* 1989; 114(4 Pt 1):664–9.
- 7 Fixler DE, Laird WP. Validity of mass blood pressure screening in children. *Pediatrics* 1983; 72(4): 459–63.
- 8 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- 9 Cachat F, Di Paolo E, Sekarshi N. Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant : recommandations actuelles. *Paediatrica* 2004;15(5):26-34.
- 10 Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719-42.
- 11 Compendium suisse des médicaments, Documed, Basel, 2004, pp 1–3224.
- 12 Griswold WR, et al. Propranolol as an antihypertensive agent in children. *Arch Dis Child*. 1978;53(7):594-6.
- 13 Bachmann H. Propranolol versus chlorthalidone--a prospective therapeutic trial in children with chronic hypertension. *Helv Paediatr Acta*. 1984;39(1):55-61.

2) L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES CARDIOMYOPATHIES

Chez l'enfant, l'insuffisance cardiaque (IC) constitue un syndrome clinique et physiopathologique qui résulte d'une dysfonction ventriculaire ou d'une surcharge de volume ou de pression, de façon isolée ou associée. Ses signes et symptômes sont caractéristiques et nombreux (faible croissance, difficultés à s'alimenter, difficultés respiratoires, intolérance à l'effort et fatigue) comme d'étiologies variées (1). Les risques de développer une insuffisance cardiaque correspondent à l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche globale avec un rapport paroi postérieure sur cavité cardiaque supérieur à 0,3, l'existence d'une obstruction ventriculaire gauche au repos et la coexistence d'un syndrome de Noonan. Les tableaux cliniques peuvent diverger selon l'âge des enfants (2,3).

L'IC est en partie définie par sa sévérité et différentes classifications sont utilisées dont la classification NYHA (New York Heart Association Heart Failure Classification, 4) utilisée pour les adultes mais peu adaptée à la majorité des cas pédiatriques, et la classification modifiée de Ross (2,5) simple d'utilisation et spécifique à l'IC de l'enfant.

L'IC représente 10% à 33% des hospitalisations en cardiopédiatrie en Europe, et la majorité des IC de l'enfant (58% à 70%) surviennent au cours de leur première année de vie (6,7). L'insuffisance cardiaque surviendrait chez 80% des enfants atteints de cardiomyopathies. En effet, les cardiomyopathies primitives représentent la cause principale d'insuffisance cardiaque chez les enfants présentant un cœur structurellement normal. Toutefois, il est intéressant de souligner que cette pathologie n'est responsable que de 5 à 19% de l'ensemble des cas d'insuffisance cardiaque relevés chez l'enfant, la majorité des cas étant liés à des maladies congénitales cardiaques (7). L'IC est responsable de 36% des décès chez les enfants atteints de cardiomyopathie hypertrophique avec des signes d'insuffisance cardiaque avant l'âge de 2 ans (3).

En pédiatrie, l'incidence annuelle des cardiomyopathies est estimée à environ 1,13 pour 100 000 enfants, avec une incidence annuelle de 8,34 pour 100 000 chez les enfants de moins d'un an (8). Les cardiomyopathies les plus fréquentes sont les cardiomyopathies dilatées (CMD, 51%) et hypertrophiques (CMH, 42 %), la non-compaction ventriculaire isolée (NCVI, 9%) et la cardiomyopathie restrictive (2,5%) étant moins fréquentes (8).

Le traitement des cardiomyopathies repose sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et sur l'anticoagulation pour prévenir les embolies systémiques. Concernant l'IC, les traitements médicamenteux visent à permettre son contrôle au long cours ou à faire la jonction avec une chirurgie corrective. Les traitements utilisés avec ou sans AMM dans cette indication correspondent aux différentes classes thérapeutiques prescrites chez l'adulte (9) mais avec des niveaux de preuve très faibles, peu d'essais cliniques ayant été conduits chez l'enfant (1). Concernant le bénéfice des bêtabloquants dans l'IC de l'enfant, le Cochrane Heart Group (2009, 10) rapporte que les trois essais cliniques disponibles ont conduit à des résultats contradictoires : les 2 essais menés sur un faible nombre de patients (20 et 22, respectivement) ont montré une amélioration de l'IC due à un shunt gauche-droite ou à une cardiomyopathie dilatée (11,12) alors que le dernier essai (161 patients avec IC congénitales d'étiologies variées) était non conclusif (13). Néanmoins, l'International Society for Heart and Lung Transplantation a considéré en 2014 que l'apport des bêtabloquants chez les enfants avec dysfonction ventriculaire gauche systolique était « raisonnable » (1). De plus, pour les enfants avec cardiomyopathie hypertrophique en insuffisance cardiaque, les signes d'hyperactivité sympathique qui sont très importants justifient la mise en place de traitements bêtabloquants, souvent à hautes doses, 8 à 20 mg/kg/jour. Ainsi, récemment Ostman-Smith a montré que la survie à 5 ans de ces patients à haut risque est améliorée sous bêtabloquants (propranolol à des doses >4.5 mg/kg/jour) passant de 54% à 93% (3). Les bêtabloquants étant particulièrement prescrits en cardiopédiatrie, ces résultats sont corroborés par plusieurs études observationnelles portant sur des enfants souffrant d'IC qui ont montré le bénéfice de ces traitements dans les IC dues à un shunt gauche-droite (14,15) et les IC à faible débit (16,17,18).

Enfin, dans l'un des 3 essais randomisés précédemment cités (11), Buchhorn et al ont montré sur 20 enfants souffrant d'IC due à un shunt gauche-droite (10 patients contrôle et 10 patients recevant du propranolol à la dose de 1,6 mg/kg/j), le bénéfice du propranolol sur les symptômes et signes cliniques de l'IC [diminution significative du score de Ross, du taux de rénine et de la fréquence cardiaque (ECG Holter)].

Sources

- 1 Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):888-909.
- 2 Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children. Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):63-70.
- 3 Ostman-Smith I. Beta-blockers in pediatric hypertrophic cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials*. 2014 Sep 8.
- 4 Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co.; 1994.
- 5 Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S (1987) Plasma levels of norepinephrine in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 59:911–914.
- 6 Sommers C, Nagel BH, Neudorf U, et al. [Congestive heart failure in childhood. An epidemiologic study.] *Herz*. 2005;30(7):652– 662.
- 7 Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol*. 2008;31(8):388 –391.
- 8 Lipshultz SE1, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1647-55.
- 9 HAS. Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » Juin 2014. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_ic_web.pdf.
- 10 Frobel AK, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007037. doi: 10.1002/14651858.CD007037.pub2.
- 11 Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R, et al. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. *Congestive heart failure in infants treated with propanol*. *International Journal of Cardiology* 2001;79(2-3):167–73.
- 12 Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, et al. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(11):2034–8.
- 13 Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(10):1171–9.
- 14 Buchhorn R, Bartmus D, Siekmeyer W, Hulpke-Wette M, Schulz R, Bürsch J. Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right shunts. *American Journal of Cardiology* 1998;81(11):1366–8.
- 15 Williams RV, Tani LY, Shaddy RE. Intermediate effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of Heart & Lung Transplantation* 2002;21(8):906–9.
- 16 Rusconi P, Gómez-Marín O, Rossique-González M, Redha E,Marín JR, Lon-Young M, et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy: 3-year experience at a single institution. *Journal of Heart & Lung Transplantation* 2004;23(7):832–8.
- 17 Gachara N, Prabhakaran S, Srinivas S, Farzana F, Krishnan U, Shah MJ. Efficacy and safety of carvedilol in infants with dilated cardiomyopathy: a preliminary report. *Indian Heart Journal* 2001;53(1):74–8.
- 18 Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *Journal of Heart & Lung Transplantation* 1999;18(3):269–74.

3) LES TROUBLES DU RYTHME

La **tachycardie supra-ventriculaire** (TSV) est une tachycardie incluant les structures à l'intérieur ou au-dessus du faisceau de His, mais excluant le flutter et la fibrillation auriculaires (1). Elle résulte d'un mécanisme anormal, ce qui exclut les tachycardies sinusales. Il existe trois grandes catégories de TSV (2) :

- Les **tachycardies jonctionnelles, sur une voie accessoire auriculo-ventriculaire ou intranodales**
 - o Les **tachycardies jonctionnelles sur voie accessoire**. C'est la forme la plus fréquente des tachycardies jonctionnelles, surtout lorsque les accès se produisent durant les premières années de vie (85% des cas avant l'âge de 1 an). Il s'agit le plus souvent d'accès de tachycardie orthodromique. L'évolution des formes de présentation précoce est souvent favorable, avec une disparition des crises avant l'âge de 2 ans dans la majorité des cas. Les accès peuvent réapparaître après l'âge de 7 ans dans 30 à 40% des cas. Les accès de tachycardie peuvent s'accompagner chez le nourrisson d'une cardiomyopathie dilatée hypokinétique d'origine rythmique qui régresse avec la prise en charge du traitement. Les traitements utilisés afin de prévenir les récurrences sont soit des β -bloquants, de la digoxine ou du flécaïnide, parfois de l'amiodarone en cas de récurrence avec l'un des 3 traitements précédents. Le traitement est en général prescrit pour les formes à révélation précoce pendant un an, puis arrêté en informant les parents qu'il y a un risque éventuel de récurrence, qu'il conviendra de signaler au plus vite. En cas d'accès de tachycardie récurrente chez l'enfant plus âgé, au-delà de 10 ans, des explorations électrophysiologiques doivent se discuter avec éventuellement une indication d'ablation.
 - o Les **tachycardies jonctionnelles par réentrée intranodale**. Elles sont extrêmement rares durant les premières années de vie et apparaissent plus fréquemment après l'âge de 5-6 ans. Elles se présentent sous forme de tachycardie à QRS fins avec un intervalle RP' extrêmement court et peuvent être traitées par des β -bloquants si les accès sont fréquents.
- Les **tachycardies jonctionnelles réciproques permanentes**. Ces tachycardies dites « tachycardies de Coumel » sont rares. Il s'agit d'une réentrée entre le nœud auriculo-ventriculaire et une voie accessoire à conduction lente. Son aspect électrocardiographique est assez typique : un intervalle RP' long avec une onde P négative en D2, D3 et aVF. Ces tachycardies, lorsqu'elles surviennent durant la première année de vie, peuvent entraîner des cardiomyopathies rythmiques. Elles sont souvent permanentes sur les 24 heures et répondent mal aux traitements anti-arythmiques. Il n'est pas inhabituel de devoir recourir à des associations comportant de l'amiodarone et des β -bloquants et éventuellement un anti-arythmique de classe I. L'ablation par radiofréquence donne de très bons résultats dans ce cadre-là à partir de 6 ans.
- Les **tachycardies atriales automatiques** (3). Les tachycardies atriales ectopiques par automatisme anormal sont très rares durant la première année de vie. Elles sont moins rapides que les flutters auriculaires et leur diagnostic est plus difficile pouvant entraîner, en cas de non diagnostic, une cardiomyopathie rythmique. Le pronostic est plus défavorable en cas de diagnostic précoce durant la première année de vie, alors qu'il est meilleur après l'âge de 3 ans, avec très souvent une guérison spontanée à l'adolescence. En l'absence de guérison, la réponse au traitement anti-arythmique est en général médiocre, même en ayant recours à des associations comportant de l'amiodarone, un bêtabloquant et des anti-arythmiques de classe I. Dans ce cas, l'indication d'une ablation endocavitaire peut être retenue.

La TSV représente l'arythmie symptomatique la plus fréquente en pédiatrie (3). L'incidence de la pathologie est estimée à 1 cas sur 250 à 1 000 enfants (4). Entre 50 et 60% des enfants présentent leur premier épisode de TSV au cours de leur première année de vie, plus particulièrement dans les trois à quatre premiers mois (5-7).

Chez l'enfant, les arythmies sont souvent associées à des maladies cardiaques rares acquises telles que les myocardites et les cardiomyopathies (8). Les manifestations cliniques de la TSV surviennent fréquemment au repos. La plupart du temps, les symptômes sont bien tolérés chez l'enfant, mais elles peuvent entraîner rapidement une insuffisance cardiaque (cardiomyopathie rythmique) chez le nouveau-né ou le nourrisson. L'enfant plus âgé peut décrire des palpitations qui surviennent et disparaissent subitement, ces palpitations pouvant être accompagnées d'un malaise ou d'une douleur thoracique. La TSV doit être présente depuis un certain temps pour entraîner une insuffisance cardiaque sauf chez le nouveau-né ou le nourrisson (3). Le pronostic à long terme de la TSV est meilleur lorsque celle-ci survient chez le jeune enfant : une absence de récurrence est observée chez 40% à 70% des jeunes enfants lorsque le traitement est interrompu à l'âge d'un an (9) alors que 78% des enfants ayant leur premier épisode de TSV après l'âge de cinq ans auront des récurrences (5).

Les manœuvres vagales demeurent le traitement de choix en phase aiguë (10). En cas d'échec, l'adénosine peut être utilisée pour provoquer un bloc auriculo-ventriculaire transitoire. A long terme, la digoxine représente une option thérapeutique chez l'enfant de moins d'un an, mais sans syndrome de Wolff-Parkinson-White (4,11,12). En seconde intention, deux autres anti-arythmiques peuvent être utilisés : la flécaïne et l'amiodarone (13). Les autres traitements prescrits sont les bêtabloquants et le sotalol qui possède des propriétés à la fois bêtabloquantes et anti-arythmiques de classe III (allongement de la période réfractaire effective) (10). Il a été cependant montré que le sotalol pouvait allonger l'intervalle QT corrigé et provoquer une arythmie ventriculaire (10,14).

La troisième option thérapeutique est représentée par l'ablation par cathéter à radiofréquence ou par cathéter utilisant la cryothérapie, avec un taux de succès immédiat par radiofréquence de 90% avec faisceau accessoire, et de 96% avec réentrée par le nœud auriculo-ventriculaire (15).

Quatre études ont été conduites sur le propranolol chez des enfants présentant une TSV (16) :

- Gillette (17) : l'efficacité du propranolol (0,5 à 4,0mg/kg/j) a été évaluée chez 64 patients âgés de 1 jour à 20 ans et souffrant de dysrythmie cardiaque (41), de sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique (6) ou de périodes d'hypoxémie paroxystique associée à une obstruction de l'infundibulum ventriculaire droit (17). Le traitement par propranolol a amélioré les dysrythmies chez 31 patients, en particulier en cas de TSV et de tachycardie ventriculaire associée à un intervalle QT long.
- Pickoff (18) : cette étude portait sur 5 enfants âgés de 3 semaines à 11 ans souffrant d'une TSV non contrôlée malgré une digitalisation adaptée. Traités avec du propranolol (dose moyenne de 9mg/kg/j [7-14]), ces enfants ne présentaient plus de tachycardie à l'exception d'un enfant souffrant occasionnellement d'épisodes de TSV fébrile.
- Drago (19) : dans cette étude sur 27 enfants (âge médian : 3 mois), le propranolol était ajouté à l'amiodarone en cas d'inefficacité. L'ajout du propranolol a significativement amélioré le taux de succès, en particulier chez les enfants avec tachycardie de réentrée avec faisceau accessoire.
- Weindleing et al (20) ont suivi pendant près de 8 ans 112 patients souffrant de TSV pour évaluer leurs traitements en cours. Parmi les 106 patients traités par digoxine et/ou propranolol, 70% n'ont plus présenté de tachycardie et aucun effet indésirable lié aux traitements n'a été reporté.

Les **tachycardies ventriculaires** sont rares chez l'enfant. La forme la plus fréquente est la tachycardie ventriculaire en salves (2) avec un aspect de retard gauche, axe inférieur. Dans cette forme, il existe des extrasystoles ventriculaires isolées, avec des doublets et des salves plus ou moins soutenues. La fréquence des salves n'est pas très rapide, en moyenne à 150-160/mn. L'échographie permet d'éliminer une cardiopathie associée. Les extrasystoles isolées disparaissent souvent à l'effort. Elles répondent en général bien au traitement β -bloquant qui sera indiqué si l'enfant se plaint de palpitations ou si les salves sont trop nombreuses (2).

L'Inderal® (propranolol) a une indication en Belgique dans les « troubles du rythme cardiaque » chez les enfants et les adolescents pour ses formes galéniques en gélules et comprimés à libération prolongée (24). La posologie doit être déterminée au cas par cas, les recommandations

définissant uniquement des lignes directrices : 0,25 – 0,5 mg/kg, 3 à 4 fois par jour en fonction de la réaction au médicament, mais avec un maximum 1mg/kg 4 fois par jour. La dose journalière ne peut pas dépasser 160 mg. Au Royaume Uni, la solution buvable de propranolol (Syprol®) a une indication dans les « arythmies cardiaques » à la dose de 0,25 – 0,5 mg/kg, 3 à 4 fois par jour (22).

Sources

- 1 Perry JC. Supraventricular tachycardia. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fischer DJ, Neish SR. The Science and Practice of Pediatric Cardiology, vol II, 2nd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:2059-101.
- 2 Maltret A. Troubles du rythme et de la conduction chez l'enfant. EMC Pédiatrie 2015;10 (2):1-12 [Article 4-071-A-70]
- 3 M Bellavance. La tachycardie supraventriculaire chez l'enfant. Paediatr Child Health 2001;6(8):585-589.
- 4 Ludomirsky A, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia. In: Gillette PC, Garson A Jr. Pediatric Arrhythmias: Electrophysiology and Pacing. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990:380-426.
- 5 Perry JC, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: Early disappearance and late recurrence. J Am Coll Cardiol 1990;16(5):1215-20.
- 6 Mantakas ME, McCue CJ, Miller WM. Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome discovered in infancy. Am J Cardiol 1978;41:1097-103.
- 7 Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up. J Am Coll Cardiol 1985;5(1):130-5.
- 8 Zipes et al. In Braunwald's Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine 7th edition, editors Zipes, Libby et al; Elsevier and Saunders Publ 2005: 689-693, 813, 817, 820, 821, 847, 851.
- 9 Kugler JD, Danford DA. Management of infants, children, and adolescents with paroxysmal supraventricular tachycardia. J Pediatr 1996;129(3):324-38.
- 10 Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. Europace 2013;15:1337–82.
- 11 Pfammatter JP, Bauersfeld U. Safety issues in the treatment of paediatric supraventricular tachycardias. Drug Saf 1998;18(5):345-56.
- 12 Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardia in children. Ann Pharmacother 1997;31(10):1227-43.
- 13 Dulac Y, Maury P, Hascoët S, et al. Foetal cardiac arrhythmias: diagnosis and management. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 2012;4:4-11
- 14 Pfammatter JP, Paul T. New antiarrhythmic drug in pediatric use: Sotalol. Pediatr Cardiol 1997;18(1):28-34.
- 15 Kugler JD, Danford DA, Houston K, Felix G, and Members of the Pediatric EP Society. Radio-frequency catheter ablation for paroxysmal supraventricular tachycardia in children and adolescents without structural heart disease. Am J Cardiol 1997;80(11):1438-43.
- 16 Inderal (propranolol) - Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. Février 2011. Disponible: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Propranolol_2011_04_45PeadPAR.pdf
- 17 Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E et al. Oral propranolol treatment in infants and children. J Pediatr. 1978;92(1):141-4.
- 18 Pickoff AS, Zies L, Ferrer PL, et al. High-dose propranolol therapy in the management of supraventricular tachycardia. Pediatr. 1979;94(1):144-6.
- 19 Drago F, Mazza A, Guccione P, et al. Amiodarone used alone or in combination with propranolol: a very effective therapy for tachyarrhythmias in infants and children. Pediatr Cardiol. 1998 Nov-Dec;19(6):445-9.
- 20 Weindling SN, Saul JP, Walsh EP, et al. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants. Am Heart J. 1996;131(1):66-72.
- 21 RCP Inderal® - mai 2012. Disponible : <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=109811>

22 Syprol Oral Solution 50mg/5ml - Summary of Product. Disponible :
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16788>

4) LA TETRALOGIE DE FALLOT

La tétralogie de Fallot est une malformation cardiaque congénitale rare, caractérisée par une communication interventriculaire, une obstruction de la voie de sortie du ventricule droit, une racine aortique « à cheval » sur le septum interventriculaire, et une hypertrophie ventriculaire droite. Cette pathologie représente entre 7 et 10% de l'ensemble des malformations cardiaques congénitales (1) et le portail Orphanet en rapporte une prévalence comprise entre 1 et 5 cas pour 10 000 naissances (2). Ces données sont en accord avec celles rapportées par l'EUROCAT (Programme européen de surveillance des anomalies congénitales) en 2014. En effet, pour la période 2002-2011, le taux de prévalence rapporté par l'analyse de données issus de registres français est de 3.40 pour 10 000 naissances (3).

Les patients présentent à la naissance une cyanose d'intensité variable, dépendante du degré d'obstruction au flux pulmonaire. Le traitement de cette malformation est chirurgical ; cependant, au cours de la période néonatale, il est possible de recourir à un traitement médicamenteux palliatif. La tendance, dans les centres d'excellence, est à l'augmentation du nombre de chirurgies reconstructives néonatales et les centres qui privilégient le traitement palliatif néonatal réalisent la réparation complète de la malformation lorsque l'enfant est âgé de 4 à 6 mois (1).

Dans l'attente de l'intervention chirurgicale, le protocole national de diagnostic et de soins de l'HAS indique qu'un traitement par bêtabloquant peut être discuté (propranolol : 3 mg/kg/jour per os, hors AMM) (4). La solution buvable de propranolol est indiquée au Royaume-Uni dans l'obstruction de la voie d'éjection du ventricule droit, ainsi que dans le traitement des arythmies et angors associés (traitement individualisé : 1mg/kg de propranolol, 3 à 4 par jour) (5).

Sources

- 1 Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. Orphanet J Rare Dis 2009;4(2)
- 2 Orphanet – Tétralogie de Fallot. Disponible: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3303.
- 3 EUROCAT, Special report: Prevalence of tetralogy of Fallot and Ebstein's anomaly in Europe, 2014. Disponible: <http://www.eurocat-network.eu/content/Press-2014-TOP-and-EB-BB.pdf>.
- 4 HAS. Guide – affections de longue durée. Cardiopathies congénitales complexes - Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Juin 2008. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/guide_pnds_fallot.pdf
- 5 Syprol Oral Solution 50mg/5ml - Summary of Product. Disponible : <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16788>.

5) LE SYNDROME DU QT LONG CONGÉNITAL

Le syndrome du QT long congénital est une anomalie de la repolarisation ventriculaire, se traduisant par un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG. Ce défaut de repolarisation favorise la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes et en particulier de torsades de pointes pouvant aboutir à la mort subite par fibrillation ventriculaire (1,2). Les symptômes sont des malaises ou des syncopes, ou des arrêts cardiaques récupérés ou non. La prévalence de ce syndrome est de 1 cas pour 2 000 naissances (3).

Il s'agit d'une canalopathie en rapport avec une mutation dans l'un des gènes intervenant dans l'électrophysiologie cellulaire. Les études de biologie moléculaire montrent que dans 80% des formes génétiques identifiées, 3 principaux gènes sont en cause : le gène KCNQ1 (environ 50% des formes) correspondant à la forme QT long type 1, le gène KCNH2 (QT long de type 2 ; 40%) et le gène SCN5A (10% ; forme QT long type 3). Quelle que soit la forme génétique, le syndrome du QT long congénital a des caractéristiques communes : allongement de l'intervalle QTc (QTc >440ms sur ECG), risque de syncope et de mort subite par troubles du rythme ventriculaire polymorphe de type torsades de pointes. Les événements cardiaques surviennent principalement dans l'enfance et les séries rapportent la survenue de syncope ou de mort subite dans plus de 40% des cas avant l'âge de 9 ans, et dans un contexte d'effort (17).

Les objectifs thérapeutiques sont de prévenir la survenue de troubles du rythme ventriculaires responsables des accidents syncopaux et de mort subite, quelle que soit la forme génétique du syndrome. Depuis les années 1970, la prise en charge repose sur la mise en place d'un traitement préventif strict par les β -bloquants car le facteur déclencheur de la plupart des arythmies mortelles est l'augmentation soudaine de l'activité sympathique, en particulier chez les patients avec allongement QT1 et QT2 (4,5). L'efficacité des bêtabloquants est bien établie (6,7) et recommandée (8) mais 20% à 30% des patients déjà symptomatiques vont présenter un événement cardiaque majeur alors qu'ils étaient sous bêtabloquants (9-11). La diversité des mécanismes d'action des bêtabloquants pourrait expliquer les différences observées au niveau thérapeutique et la non observance (12-14).

Une liste de médicaments susceptibles d'aggraver les anomalies de la repolarisation ventriculaire doit être fournie aux parents et aux pédiatres. Certaines modifications dans le mode de vie doivent également être recommandées (interdiction du sport de compétition, de la natation, changement des sonneries de réveil matin). Une grande majorité des enfants avec un syndrome du QT long congénital répondent bien au traitement β -bloquant et à la prise en compte des situations cliniques favorisant la survenue des troubles du rythme.

Le propranolol a été très largement étudié et a montré qu'il diminuait ou prévenait l'augmentation de la dispersion transmurale de la repolarisation en réponse à une forte stimulation sympathique, mécanisme contribuant à son effet anti-arythmique (15). Une étude récente portant sur 382 patients (âge médian : 14 ans [écart interquartile : 8-12]) présentant un SQT1 ou SQT2 a montré que la diminution du QTc observée dans le groupe propranolol (dose médiane : 1,8 mg/kg/j, Q1-Q3 : [1,2-2] ; Δ QTc : 33 ± 39 ms) était significativement supérieure à celle du groupe metoprolol (dose médiane : 0,9 mg/kg/j, Q1-Q3 : [0,7-1,6] ; Δ QTc : 19 ± 37 ms) et à celle du groupe nadolol (dose médiane : 0,9 mg/kg/j, Q1-Q3 : [0,7-1,2] ; Δ QTc : 15 ± 28 ms) (16). Ce résultat était particulièrement significatif chez les patients avec QTc très long (>480 ms). De plus, si le propranolol et le nadolol avaient une efficacité similaire, les patients traités par metoprolol avaient un risque significativement plus élevé de survenue d'événements cardiaques majeurs. Une étude rétrospective française portant sur 122 enfants a également permis d'observer une évolution favorable de la pathologie sous bêtabloquants (2).

Sources

- 1 Le syndrome QT long - Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires. Institut du thorax Centre Hospitalier de Nantes. Sep 2012. Disponible : http://www.chu-nantes.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichier?ID_FICHIER=1369295205689.

- 2 Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with b-blocking therapy in children with long QT syndrome. *European Heart Journal* 2004;25:1405–11
- 3 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120(18):1761-7.
- 4 Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89(3):378 –90.
- 5 Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007;115(19): 2481–9.
- 6 Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985;109(2):399–411
- 7 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101(6):616 –23
- 8 Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013;15:1337–82
- 9 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with betablockers. *JAMA* 2004;292(11):1341– 4
- 10 Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(16):1405–11
- 11 Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of betablockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment “failures.” *Circulation* 2009;119(2):215–21
- 12 Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long-QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004;25(5):459–65
- 13 Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259(1):39–47
- 14 Bankston JR, Kass RS. Molecular determinants of local anesthetic action of beta-blocking drugs: implications for therapeutic management of long QT syndrome variant 3. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(1): 246–53
- 15 Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, et al. Differential effects of betablockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002(12);39:1984 –91
- 16 Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2092–9.
- 17 Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011 22;57(8):941-50.

6) LE SYNDROME DE MARFAN

Le syndrome de Marfan est une maladie à transmission autosomique dominante qui résulte en règle générale d'une mutation du gène de la fibrilline de type 1 (1). Il peut plus rarement s'agir d'une mutation du gène codant pour un récepteur du TGF- β . C'est une maladie systémique du tissu conjonctif qui se caractérise par une combinaison variable de manifestations cardiovasculaires (dilatation aortique, risque de dissection, insuffisance mitrale), musculo-squelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Les symptômes peuvent apparaître à tout âge et sont très variables d'une personne à l'autre ce qui explique la complexité du diagnostic. De fait, en 1996, des critères diagnostiques internationaux [critères de Ghent (2)] ont été définis pour permettre une meilleure reconnaissance de la maladie dont la prise en charge se doit d'être multidisciplinaire. Des taux de prévalence variant de 1 pour 5 000 à 1 pour 10 000 ont été rapportés en France (3,4).

L'objectif de la prise en charge est de limiter la dilatation aortique notamment par l'utilisation de bêtabloquants et la limitation des sports et, de surveiller l'aorte de façon régulière afin de prévenir une dissection. En effet, l'atteinte aortique conditionne le pronostic de la maladie cependant, avec un suivi régulier et une prise en charge adéquate, les patients présentent une espérance de vie proche de celle de la population générale (4). Le traitement par bêtabloquants est le seul dont le bénéfice sur l'évolution de la dilatation aortique est démontré (1,5-10,11). L'HAS recommande donc ce traitement dès la confirmation du diagnostic, que l'aorte soit dilatée ou non (1). Les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) n'étant indiqués en cas d'intolérance aux bêtabloquants (hors AMM) (1). Un bénéfice similaire (prévention de la dilatation de la racine de l'aorte) a été cependant observé entre les ARA II et les bêtabloquants sur une cohorte de 48 enfants (12).

Un essai clinique randomisé a été conduit sur 10 ans chez 32 adolescents et jeunes adultes traités avec des doses moyennes élevées de propranolol ($212 \pm 68 \text{ mg/j}$) et dans un groupe contrôle de patients non traités (38 patients). Dans le groupe de patients sous propranolol, une progression de la maladie, définie par des critères cliniques de régurgitation ou de dissection aortique, une chirurgie cardiaque ou un décès, a été moins souvent observée que dans le groupe contrôle (5 *versus* 9 patients) (5). Au cours d'une étude rétrospective conduite chez 155 enfants de moins de 12 ans présentant un syndrome de Marfan, une dilatation aortique plus limitée a été observée chez les enfants traités par bêtabloquants par rapport aux enfants n'ayant pas reçu ce traitement (13).

Sources

- 1 HAS. Guide – affections de longue durée. Syndromes de Marfan et apparentés. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Juin 2008. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_marfan_web.pdf
- 2 De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62(4):417- 26.
- 3 Pearson GD, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the national heart, lung, and blood institute and national marfan foundation working group on research in marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2008;118(7):785-91
- 4 Jondeau G, Detaint D, Arnoult F, et al. Le syndrome de Marfan. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008;20(10):511-520
- 5 Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92(4):351–356.
- 6 Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term B-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330(19):1335–41.
- 7 Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83(9):1364–8.
- 8 Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95(9):1125–7.
- 9 Salim MA, Alpert BS, Ward JC, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of

- dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74(6):629–33.
- 10 Haouzi A, Berglund H, Pelikan PCD, et al. Heterogeneous aortic response to acute B-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1997(1);133:60–3.
 - 11 Brad T. Tinkle, Howard M. Health Supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics* 2013;132:e1059–e1072
 - 12 Mueller GC, StierleL, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. *Heart* 2014;100:214–8.
 - 13 Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:406–9.

ANNEXE III

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU(X) TITULAIRE(S) DE L'AUTORITE
PARENTALE (PARENT(S) OU REPRESENTANT(S) LEGAL/LEGAUX) DU PATIENT**

GUIDE POUR L'ENTOURAGE DES PATIENTS

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU(X) TITULAIRE(S) DE L'AUTORITE
PARENTALE (PARENT(S) OU REPRESENTANT(S) LEGAL/LEGAUX) DU PATIENT**

A remettre aux titulaires de l'autorité parentale avant toute prescription.

DANS LE CADRE DE LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Hemangiol® 3,75 mg/ml, solution buvable

Votre médecin a proposé un traitement par Hemangiol® à votre enfant, en solution buvable dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui est proposé à votre enfant en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- *des informations générales sur les RTU*
- *des informations sur le médicament (notice destinée aux titulaires de l'autorité parentale), les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.*

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'enfant prend ou s'il a pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

Hemangiol®, solution buvable est disponible chez l'enfant pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies, des tachycardies, de la tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital ou du syndrome de Marfan dans le cadre d'une RTU. Il s'agit d'un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation d'un médicament dans le cadre d'une RTU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera régulièrement publié par l'ANSM sur son site Internet (www.ansm.sante.fr).

Pour assurer cette surveillance, signalez au médecin qui renouvellera le traitement par Hémangiol de votre enfant qu'il prend ce traitement dans le cadre d'une RTU.

Confidentialité

Le médecin de votre enfant devra donc remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation d'Hemangiol® lors du traitement de votre enfant. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à l'INSTITUT de RECHERCHE PIERRE FABRE et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier concernant votre enfant, il sera identifié par les trois premières lettres de son nom, la première lettre de son prénom ainsi que par sa date de naissance et son sexe. Les informations seront analysées et les résultats

régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'Hemangiol®.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de son médecin, aux informations informatisées concernant votre enfant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Hemangiol® est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur Hemangiol®, solution buvable

Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice destinée au patient dans le cadre de son AMM présente dans chaque boîte de médicament, et également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>). En effet, cette notice contient des informations importantes pour le traitement de votre enfant et vous devez la montrer à tous les médecins qu'il peut être amené à consulter.

Comment administrer HEMANGIOL à votre enfant

Le médicament doit être administré pendant ou tout de suite après un repas.

- La dose doit toujours être mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale fournie avec le flacon.
- Administrez HEMANGIOL directement dans la bouche de votre enfant à l'aide de la seringue pour administration orale fournie avec le flacon. Si nécessaire, vous pouvez mélanger le produit avec une petite quantité de lait pour bébé ou de jus de pomme et/ou d'orange adapté à l'âge de l'enfant et l'administrer à votre enfant dans un biberon. Ne mélangez pas le médicament dans un biberon plein de lait ou de jus.
- Pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg, vous pouvez mélanger la dose avec une cuillerée à café de lait (environ 5 ml). Pour les enfants pesant plus de 5 kg, la dose peut être mélangée avec une cuillerée à soupe de lait ou de jus de fruit (environ 15 ml).

Utilisez le mélange dans un délai de 2 heures suivant sa préparation.

- Nourrissez votre enfant régulièrement afin d'éviter un jeûne prolongé.
- Si votre enfant ne mange pas ou s'il vomit, il est recommandé de ne pas donner la dose.
- Si votre enfant recrache une dose ou si vous n'êtes pas sûr(e) qu'il a pris tout le médicament, ne lui administrez pas une autre dose, attendez la prochaine dose prévue.
- HEMANGIOL et le repas doivent être administrés par la même personne afin d'éviter le risque d'hypoglycémie. Si plusieurs personnes sont impliquées, une bonne communication est essentielle pour garantir la sécurité de votre enfant.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si votre enfant ressent ou si vous pensez qu'il ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf. Annexe IV) disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Lorsque vous remplissez le formulaire, pensez à indiquer la mention « RTU » dans le motif de l'utilisation du médicament.

1) GUIDE POUR L'ENTOURAGE DES PATIENTS



Hemangiol[®] 3,75 mg/ml
PROPRANOLOL
Solution buvable

Guide pour l'entourage des patients

Dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation en cardiologie pédiatrique.

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

Informations importantes



- **Ne modifiez jamais la quantité d'Hemangiol®** que vous administrez à votre enfant sauf quand votre médecin vous le demande.
- Utilisez **toujours la seringue orale spécialement** fournie dans la boîte d'Hemangiol®.



Les principaux effets indésirables à connaître sont les suivants :

- Faible taux de sucre dans le sang > voir page 11
- Fréquence cardiaque ou pression artérielle basse > voir page 12
- Difficultés à respirer > voir page 13

Si votre enfant présente un nouveau problème ou un changement de comportement, appelez le médecin de votre enfant.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans ce guide ou dans la notice d'information présente dans la boîte d'Hemangiol®.



Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

QUE CONTIENT CE GUIDE

> Hemangiol®

Qu'est-ce qu'Hemangiol® ?	5
À quoi ressemble Hemangiol® et qu'y a-t-il dans la boîte ?	5
Comment dois-je administrer Hemangiol® à mon enfant ?	5

> Instructions d'utilisation

6

> Utilisation d'Hemangiol®

Comment le médecin a-t-il décidé la dose d'Hemangiol® à administrer à mon enfant ?	8
Que dois-je faire si j'oublie d'administrer Hemangiol® à mon enfant ?	9
Que dois-je faire si j'administre trop d'Hemangiol® à mon enfant ?	9
Que dois-je faire si mon enfant ne mange pas ou vomit ou s'il recrache une dose ?	9
Que dois-je faire si mon enfant refuse de prendre Hemangiol® ?	9

> Effets indésirables d'Hemangiol®

Quels sont les effets indésirables d'Hemangiol® ?	10
Comment savoir si mon enfant présente des signes d'un taux de sucre dans le sang anormalement bas, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?	11
Comment savoir si mon enfant présente des signes de fréquence cardiaque ralentie ou pression artérielle basse, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?	12
Comment savoir si mon enfant a des difficultés à respirer, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?	13

> Informations essentielles sur Hemangiol®

14

Hemangiol®

Qu'est-ce qu'Hemangiol® ?

Le principe actif (le composant qui agit sur la pathologie de votre enfant) contenu dans Hemangiol® est le propranolol.

Le propranolol appartient à un groupe de médicaments connus, les bêtabloquants.

Hemangiol® a été spécialement conçu pour les jeunes enfants.

A quoi ressemble Hemangiol® et qu'y a-t-il dans la boîte ?

Hemangiol® est une solution buvable limpide, incolore à légèrement jaune, avec une odeur fruitée, (arômes de fraise et de vanille), présentée en flacon en verre jaune de 120 ml fermé par un bouchon à vis sécurité-enfant.

Une seringue plastique spéciale, graduée en milligrammes (mg) est fournie avec chaque flacon.



La seringue pour administration orale contenue dans la boîte est spécialement conçue pour Hemangiol® et elle **NE DOIT PAS ETRE ECHANGEE AVEC UNE AUTRE SERINGUE.**

Vous devez utiliser uniquement cette seringue pour administrer Hemangiol®. Si vous la perdez, appelez votre médecin.

Comment dois-je administrer Hemangiol® à mon enfant ?

Un professionnel de santé vous montrera comment administrer Hemangiol® à votre enfant. La première administration sera effectuée sous surveillance médicale pendant 2 heures mais vous pourrez effectuer les administrations suivantes à votre domicile.

Veillez à toujours administrer Hemangiol® en suivant exactement les indications de votre médecin.

Les instructions d'utilisation sont décrites dans ce guide que vous pouvez utiliser comme aide-mémoire ou pour expliquer comment administrer Hemangiol® aux autres personnes qui s'occupent de votre enfant.



Instructions d'utilisation



1- Retirer les éléments de la boîte

Ouvrir la boîte d'Hemangiol® qui contient les éléments suivants dont vous aurez besoin pour administrer le médicament :

- Le flacon en verre contenant 120 ml de propranolol solution buvable,
- La seringue pour administration orale graduée en mg spécialement fournie avec ce médicament.

Retirer la seringue du sachet en plastique.

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.



2- Vérifier la dose

Vérifier la dose d'Hemangiol® en milligrammes (mg) prescrite par votre médecin sur l'ordonnance.

Repérer le chiffre correspondant sur le corps de la seringue.



3- Ouvrir le flacon

Le flacon est muni d'un bouchon sécurité-enfant. Pour l'ouvrir : appuyer sur le bouchon en plastique tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (vers la gauche).

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.



4- Fixer la seringue au flacon

Introduire l'extrémité de la seringue dans le flacon maintenu bien droit et enfoncer complètement le piston.

Ne pas retirer l'embout-adaptateur de la seringue du col du flacon.

Utiliser uniquement la seringue spécialement fournie avec Hemangiol® pour mesurer et administrer la dose.

Ne JAMAIS utiliser une cuillère, une autre seringue ou tout autre dispositif non spécifique d'Hemangiol®.



5- Prélever la dose

Une fois la seringue bien en place, retourner le flacon, tête en bas.

Tirer le piston de la seringue vers le bas jusqu'au chiffre correspondant à la quantité de produit en mg dont vous avez besoin (voir étape 2).



6- Vérifier l'absence de bulles d'air

Si vous voyez des bulles d'air dans la seringue, maintenir la seringue en position droite, pousser le piston vers le haut suffisamment pour expulser complètement les grosses bulles d'air puis réajuster la dose prescrite par votre médecin en recommençant l'opération décrite ci-dessus.



7- Retirer la seringue

Reposer le flacon et retirer complètement la seringue du flacon. Attention ne pas appuyer sur le piston au cours de cette étape.



8- Fermer le flacon

Remplacer le bouchon en plastique sur le flacon en le tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite).

Vérifier que la sécurité du bouchon est bien enclenchée.



9- Administrer Hemangiol®

Tenir votre enfant en position assise contre vous et introduire la seringue dans sa bouche en la plaçant contre l'intérieur de sa joue.

Vous pouvez maintenant pousser doucement le piston de la seringue pour administrer lentement Hemangiol® dans la bouche de votre enfant (pousser le piston jusqu'au bout pour donner la dose complète).

Ne pas allonger votre enfant immédiatement après l'administration d'Hemangiol® et vous être assuré(e) qu'il ait bien avalé sa dose.



10- Nettoyer la seringue après chaque utilisation

Ne pas désolidariser la seringue, c'est-à-dire ne pas retirer le piston du corps de la seringue. Pour rincer la seringue vide après chaque usage :

- Prendre un verre d'eau propre,
- Tirer le piston pour remplir d'eau la seringue,
- Jeter l'eau dans l'évier,
- Répéter ce processus de nettoyage 3 fois et essuyer ensuite l'extérieur de la seringue simplement.

N'utilisez ni savon ni produit alcoolisé ni tout autre produit pour rincer la seringue, ne pas utiliser non plus un lave-vaisselle ou un stérilisateur.

Utilisation d'Hemangiol®



Comment le médecin a-t-il décidé la dose d'Hemangiol® à administrer à mon enfant ?

La quantité d'Hemangiol® que vous administrez à votre enfant est calculée en fonction de son poids elle est donc **absolument spécifique à votre enfant**. Vous devez administrer, par voie orale, à votre enfant la quantité prescrite par votre médecin de la solution d'Hemangiol®, mesurée en milligrammes (mg) de principe actif, en utilisant la seringue spécialement fournie.



Comme votre enfant est en pleine croissance, il est donc **nécessaire d'ajuster la quantité d'Hemangiol®** que votre enfant reçoit, en fonction de son poids. A mesure que votre enfant prendra du poids, il devra recevoir une quantité d'Hemangiol® plus importante pour obtenir le même effet. **Cet ajustement sera effectué par le médecin qui suit votre enfant.**

La dose de votre enfant sera faible au début du traitement et elle sera **augmentée progressivement**, sous surveillance, jusqu'à atteindre la dose finale efficace. Toute augmentation de la dose ne peut être décidée que par le médecin de votre enfant lors des visites prévues en début de traitement. Lors de ces visites, le médecin vous indiquera la nouvelle quantité d'Hemangiol® à administrer à votre enfant.



Que dois-je faire si j'oublie d'administrer Hemangiol® à mon enfant ?

Si vous oubliez d'administrer une dose d'Hemangiol® à votre enfant, **ne lui administrez pas la dose oubliée**, attendez simplement la prochaine dose prévue.

Que dois-je faire si j'administre trop d'Hemangiol® à mon enfant ?

Si vous administrez trop d'Hemangiol® à votre enfant, **appelez immédiatement votre médecin ou bien un service d'urgence si votre médecin n'est pas joignable.**

Que dois-je faire si mon enfant ne mange pas ou vomit ou s'il recrache une dose ?

Si votre enfant ne mange pas normalement ou s'il vomit, **vous ne devez administrer aucune dose pendant ce moment-là à cause du risque de chute importante du taux de sucre dans le sang**. Quand votre enfant aura arrêté de vomir et qu'il mangera à nouveau normalement, vous pourrez reprendre le traitement et lui administrer la dose prévue. N'essayez jamais de rattraper les doses que vous n'avez pas pu administrer.

Ne ré-administrez pas Hemangiol® à votre enfant tant qu'il ne re-mange pas normalement.

Si votre enfant recrache une dose ou si vous n'êtes pas sûr(e) qu'il ait pris tout le médicament, **ne lui administrez pas une autre dose, attendez seulement la prochaine dose prévue.**

Que dois-je faire si mon enfant refuse de prendre Hemangiol® ?

Si votre enfant refuse de prendre Hemangiol®, vous pouvez le **mélanger à une petite quantité de lait pour bébé** (lait maternel ou maternisé) ou de jus de pomme/orange adapté à l'âge de votre enfant, selon les indications suivantes, et l'administrer à votre enfant dans un biberon : Le mélange doit être utilisé dans un délai de 2 h après préparation

Versez Hemangiol® dans le biberon puis ajouter la petite quantité de lait/jus de pomme/orange.

N'ajoutez jamais Hemangiol® à un biberon déjà plein de lait ou de jus de fruit.

Pour les enfants pesant jusqu'à 5 kg : mélanger Hemangiol® avec 1 cuillerée à café (environ 5 ml) de lait pour bébé.

Pour les enfants pesant plus de 5 kg : mélanger Hemangiol® avec une 1 cuillerée à soupe (environ 15 ml) de lait pour bébé ou de jus de pomme/orange adapté à l'âge de votre enfant.



Effets indésirables d'Hemangiol®

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

- diarrhées et vomissements
- troubles du sommeil
- aggravation d'une infection respiratoire

Quels sont les effets indésirables d'Hemangiol® ?

Comme tous les médicaments, Hemangiol® peut provoquer des effets indésirables, même si ces effets indésirables ne surviennent pas systématiquement chez tous les enfants.

Les effets indésirables très fréquents (chez plus d'un enfant sur 10) avec Hemangiol® sont des diarrhées, des vomissements, des troubles du sommeil (insomnie, mauvaise qualité du sommeil et difficultés à se réveiller) ainsi que des aggravations d'infection respiratoire telle qu'une bronchite.

Le médecin verra avec vous tous les effets indésirables possibles d'Hemangiol® en vous les expliquant et vous parlera des signes que vous devrez surveiller et ceux qui doivent vous alerter ainsi que de ce que vous devrez faire s'ils se produisent.

Si vous avez un doute ou une question sur ce qui vous est expliqué, n'hésitez pas à en rediscuter avec votre médecin.

Les signes associés à un faible taux de sucre dans le sang, une fréquence cardiaque basse, une pression artérielle basse et des difficultés à respirer sont détaillés dans les pages suivantes. Ils sont considérés comme les effets indésirables les plus préoccupants et il est donc important que vous lisiez ces informations attentivement : elles vous aideront à essayer d'éviter l'apparition de certains des effets indésirables d'Hemangiol®, à reconnaître les signes précoces de certains autres effets indésirables d'Hemangiol® et à savoir ce que vous devez faire si ces effets se produisent.

Veuillez également lire attentivement la notice contenue dans la boîte d'Hemangiol®.



Si votre enfant présente **UN NOUVEAU PROBLÈME** ou **UN CHANGEMENT DE COMPORTEMENT**, appelez votre médecin.

10

Comment savoir si mon enfant présente des signes d'un taux de sucre dans le sang anormalement bas, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?

Hemangiol® peut masquer les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), en particulier si votre enfant est resté longtemps sans manger, s'il vomit ou s'il a reçu accidentellement trop d'Hemangiol®.

C'est pour cette raison que vous devez **TOUJOURS ADMINISTRER HEMANGIOL® À VOTRE ENFANT PENDANT OU JUSTE APRÈS UN REPAS** (lait maternel, lait maternisé ou solides) et comprendre pourquoi vous devez **NOURRIR VOTRE ENFANT RÉGULIÈREMENT** afin d'éviter de longues périodes sans manger.



Pour les mêmes raisons, c'est la même personne qui doit administrer le repas de votre enfant et Hemangiol®. Si vous ne pouvez pas éviter que plusieurs personnes soient impliquées, une bonne communication entre vous et les personnes impliquées est indispensable.

Rappel : Si votre enfant ne mange pas ou s'il vomit, vous ne devez pas administrer la dose prévue.



NE RÉ-ADMINISTREZ PAS HEMANGIOL® À VOTRE ENFANT tant qu'il ne re-mange pas normalement.

11

Effets indésirables d'Hemangiol®



Si votre enfant présente des signes liés à un faible taux de sucre dans le sang pendant la prise d'Hemangiol®, **DONNEZ-LUI UNE BOISSON LIQUIDE CONTENANT DU SUCRE**. Si les symptômes persistent, appelez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

SIGNES D'UNE BRADYCARDIE OU D'UNE HYPOTENSION ARTÉRIELLE

- fatigue
- sensation de froid
- pâleur,
- coloration bleuâtre de la peau
- évanouissement



Si votre enfant présente l'un de ces signes pendant la prise d'Hemangiol®, **APPELEZ IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN.**

Si votre enfant présente un faible taux de sucre dans le sang, il pourrait présenter les signes suivants, seuls ou associés :

Premiers signes mineurs :

pâleur, fatigue, sueurs, tremblements, palpitations (battements du cœur rapides ou irréguliers), anxiété, faim ou difficulté à se réveiller.

Signes tardifs majeurs :

sommeil excessif (plus qu'habituellement), difficulté à obtenir une réponse de votre enfant, mauvaise prise alimentaire, baisse de la température corporelle, convulsions (crises convulsives), brèves pauses dans la respiration ou perte de connaissance.

Pour éviter les risques d'hypoglycémie, votre enfant doit être nourri régulièrement.

Rappel : Si votre enfant ne mange pas parce qu'il a une autre maladie ou s'il vomit, vous ne devez pas administrer Hemangiol®.

Comment savoir si mon enfant présente des signes de fréquence cardiaque ralentie ou pression artérielle basse, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?

Hemangiol® peut entraîner un ralentissement des battements du cœur (bradycardie) et une chute de la pression artérielle (hypotension artérielle).

Les signes d'une bradycardie ou d'une hypotension artérielle sont les suivants : **fatigue, sensation de froid, pâleur, coloration bleuâtre de la peau ou évanouissement.**

Attention :

Si votre enfant doit subir une **anesthésie générale** prévenez l'anesthésiste et le personnel que votre enfant prend Hemangiol®. En effet, votre enfant pourrait présenter une baisse de la pression artérielle s'il reçoit certains anesthésiques alors qu'il prend ce médicament.

Comment savoir si mon enfant a des difficultés à respirer, que dois-je faire et quand dois-je consulter le médecin ?

Hemangiol® peut provoquer un rétrécissement des bronches, entraînant des difficultés à respirer (comme dans l'asthme).

Les signes des difficultés à respirer sont les suivants : **toux, respiration rapide ou difficile, sifflement respiratoire, associé ou non à une coloration bleuâtre de la peau.**

Si votre enfant présente des symptômes de rhume (comme un mal de gorge, de la toux, un écoulement nasal et de séternements) avec des difficultés pour respirer et/ou des sifflements respiratoires, **arrêter le traitement et contacter votre médecin**. Sur recommandation de votre médecin, il est possible qu'Hemangiol® soit repris lorsque votre enfant sera complètement guéri.

Si votre enfant présente l'un de ces signes pendant la prise d'Hemangiol®, **ARRÊTEZ LE TRAITEMENT ET APPELEZ IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN.**

Un tableau résumant les informations essentielles à connaître pour la surveillance du traitement par Hemangiol® est disponible page suivante.

SIGNES DES DIFFICULTÉS À RESPIRER

- toux
- respiration rapide ou difficile, sifflement respiratoire, associé ou non à une coloration bleuâtre de la peau



Informations essentielles sur Hemangiol®

Votre enfant est traité avec de l'Hémangiol :

- 1 Administrer ce médicament en suivant toujours exactement les instructions présentées dans ce guide.
- 2 Ne modifiez jamais vous-même la dose d'Hemangiol®.
- 3 N'essayez jamais de compenser les doses que vous pourriez oublier d'administrer.
- 4 Hemangiol® peut provoquer des effets indésirables. Les signes suivants sont jugés les plus préoccupants. Si votre enfant présente les signes suivants, seuls ou associés, réagissez comme décrit ci-dessous (actions) :

SIGNES		FRÉQUENCE CARDIAQUE RALENTIE OU PRESSION ARTÉRIELLE BASSE		DIFFICULTÉ À RESPIRER
		Fatigue		Toux
		Sensation de froid		Respiration rapide ou difficile
		Pâleur		Sifflement respiratoire
		Coloration bleuâtre de la peau		Associé ou non à une coloration bleuâtre de la peau
		Evanouissement		
ACTIONS		① Appelez immédiatement votre médecin		① Arrêtez le traitement ② Appelez immédiatement votre médecin

14

SIGNES	 FAIBLE TAUX DE SUCRE DANS LE SANG	
	Pâleur	Sommeil excessif (plus que d'habitude)
	Fatigue	Difficulté à répondre
	Sueurs	Mauvaise prise alimentaire
	Tremblements	Baisse de la température
	Palpitations (sensation de battements du cœur, habituellement rapides ou irréguliers)	Convulsions (crises convulsives)
	Anxiété	Brèves pauses dans la respiration
	Faim	Perte de connaissance
	Difficulté à se réveiller	
ACTIONS	① Faire boire une solution liquide sucrée	
	② Si les symptômes persistent, appelez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital	

15

CONTACT RTU

 **N° Vert 0805 70 22 70***

*Appel gratuit vers des numéros verts

email : rtu.hemangiol@stafitec.com

TERRES HA SAS - 382142 - 06-2016

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

ANNEXE IV : Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer?

Tous les effets indésirables, y compris les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le titulaire de l'autorité parentale ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration ci-après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients ou les titulaires de l'autorité parentale:

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament ci-après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr. (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Dans tous les cas, la prescription d'Hemangiol® dans le cadre de la RTU devra être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique : Déclarer un effet indésirable).

Pour les professionnels de Santé Formulaire de déclaration d'effet indésirable



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

cerfa
N° 10011104

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 35 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) Prénom (première lettre) Sexe ☐ F ☐ M Poids kg Taille m	Date de Naissance Jour mois année Ou Age ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : ☐ par le nouveau-né ☐ directement ☐ via l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s) et si disponible, indiquer la date des dernières règles ☐ par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
---	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui ☐ non ☐

Effet Département de survenue Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Gravité ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Anomalie ou malformation congénitale ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave	Evolution ☐ Guérison ☐ sans séquelle ☐ avec séquelles ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ dû à l'effet ☐ auquel l'effet a pu contribuer ☐ sans rapport avec l'effet ☐ Inconnue
--	---	---

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Pour les Patients
Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables
susceptibles d'être liés à un médicament



REPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 15031*01

DÉCLARATION PAR LE PATIENT
D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX
MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

[Imprimer le formulaire](#)

[Réinitialiser le formulaire](#)

[Transmettre](#)

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom : _____ Prénom : _____ E-mail : _____ Téléphone : _____ Adresse : _____ Code postal : _____ Commune : _____ Sexe : F ☐ M ☐ Poids : _____ kg Taille : _____ m Date de Naissance : _____ Ou Âge au moment de l'effet : _____ ans Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom : _____ Prénom : _____ E-mail : _____ Téléphone : _____ Adresse : _____ Code postal : _____ Commune : _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : ☐ par le nouveau né directement ☐ par la mère pendant l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles ☐ par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom : _____ Prénom : _____ E-mail : _____ Téléphone : _____ Adresse : _____ Code postal : _____ Commune : _____ Qualification : _____
---	---	--

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée

Événement indésirable Date de survenue : _____ Jour : _____ mois : _____ année : _____ Durée de l'effet : _____ ans Nature et description de l'effet : _____ Utiliser le cadre ci-après	Evolution ☐ Guérison ☐ sans séquelle ☐ avec séquelles, lesquelles : _____ ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON ☐ OUI ☐ Préciser : _____
--	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.