

## Nouveautés dans le traitement de l'acné chez les adolescents

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica Vol. 13, No. 4, 2002, S. 7-13 erschienen.

L'acné est une maladie complexe des follicules des glandes sébacées; bien que ses premières descriptions cliniques remontent à l'antiquité, ce n'est que dans les quatre dernières décennies que l'on a approfondi les connaissances sur sa physiopathologie et son traitement. Les progrès sont constants et nous disposons aujourd'hui de nombreux traitements très efficaces.

Comme l'acné se présente de façon très variée, il est important que chaque patient puisse bénéficier du traitement, ou de la combinaison thérapeutique, le plus approprié. Les mesures prises devraient être réévaluées périodiquement et de façon critique, en discutant aussi les propositions de prise en charge médicale alternative émanant de plus en plus souvent des patients ou de leur famille.

Cet article, synthèse de différents aspects diagnostiques et thérapeutiques (dans une perspective de médecine classique), se veut une aide dans cette perspective.

### Epidémiologie

L'acné est une des maladies les plus fréquentes de l'adolescence et son diagnostic ne pose habituellement aucune difficulté, même au non-spécialiste. Pratiquement tout être humain s'y trouve confronté au cours de son existence, au moins dans une expression minimale. On considère actuellement que 80 à 90% des jeunes (filles et garçons) présentent une forme d'acné ne nécessitant pas de traitement, et 10 à 20% une forme plus sévère devant être traitée.

En raison d'une stimulation androgénique



Fig. 1: acné comedonica du front

physiologiquement plus importante, et d'une séborrhée plus marquée et plus persistante, le jeune homme («teenager») aura en principe tendance à développer une acné plus marquée, et plus fréquemment, que la jeune fille.

Le pic de fréquence se situe entre 15 et 18 ans, un peu plus rapidement chez la fille (12 à 16 ans). Les formes néonatale (Acne neonatorum), infantile (A. infantum) et adulte au-delà de 25 ans (A. adultorum) sont plus rares, la dernière mentionnée touchant environ 7% des patients atteints d'acné.

Environ 90% des acnés régressent avant la trentaine. C'est pourquoi de nombreux patients, parents, mais aussi médecins attachent peu d'importance à la maladie. Toutefois plusieurs études mettent en évidence des problèmes d'ordre psychologique, social ou sexuel chez au moins 60% des patients interrogés.

### Physiopathologie et manifestations cliniques de l'acné

Outre une prédisposition génétique que l'on soupçonne, quatre facteurs sont actuellement considérés comme responsables de l'apparition de l'acné:

- La surproduction de sébum (séborrhée), fortement dépendante de la sécrétion hormonale
- L'hyperplasie des glandes sébacées
- L'hyperkératose du follicule de la glande sébacée conduisant à l'obstruction du canal folliculaire par la kératine
- La colonisation microbienne du follicule par le bâtonnet Gram positif anaérobie *Propionibacterium acnes*, et les réactions immunologiques et inflammatoires qu'il provoque.

Tous les experts admettent actuellement que le microcomédon est la lésion initiale de l'acné. Ce dernier se développe en raison d'une production sébacée excessive, hormono-dépendante, et de troubles de la kératinisation dans le follicule. D'une part, les glandes sébacées de patients acnéiques démontrent une quantité nettement augmentée de récepteurs aux androgènes; d'autre part ces récepteurs ont une sensibilité anormale à l'effet des androgènes<sup>5)</sup>. Par la suite se développent des comédons d'aspect foncé, ouverts, et des comédons d'aspect clair, fermés (Fig. 1). Leur colonisation massive par *Propionibacterium acnes* induit une transformation en papules inflammatoires (Fig. 2). Le développement de cette réaction inflammatoire implique des lymphocytes T CD4, ainsi que divers facteurs déclenchants et cytokines qui ne sont que partiellement identifiés<sup>6)</sup>. Les acides gras libres formés à partir de triglycérides naturels sous l'effet d'une lipase bactérienne, ainsi que la régulation fine de la composition des lipides dans le follicule, semblent également jouer un rôle pathogène important<sup>5) 7)</sup>.

La rupture de la paroi du follicule sous l'effet de l'inflammation massive aboutit à l'attraction de granulocytes neutrophiles et à la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de cytokines supplémentaires. Des pustules se forment. Dans les cas de lyse tissulaire progressive, des nodules, des kystes et des fistules peuvent se développer. Le tableau clinique est alors celui de l'acné nodulo-kystique et finalement de l'acné conglobata, forme la plus sévère d'acné, associée avec le risque de cicatrices persistantes (Fig. 3).

L'acné fulminans, forme rare d'acné grave, associée à l'acné des manifestations générales telles que fièvre, malaise, problèmes articulaires et modifications des résultats de laboratoire (Fig. 4).

Des expériences récentes permettent de conclure que certains neuropeptides, principalement la substance P, jouent un rôle dans le développement de l'acné ; les influences de l'état psychique sur l'acné que l'on observe pourraient s'exercer par l'intermédiaire de tels médiateurs.

Une forme étiologique particulière, l'acné venenata, est causée par l'exposition chronique, le plus souvent professionnelle, aux huiles, aux goudrons ou au chlore.

Toute une série d'autres facteurs, notamment exogènes, peuvent exercer une influence négative sur une acné préexistante. Par exemple :

- Produits anticonceptionnels avec activité androgénique résiduelle
- Anabolisants
- Préparations combinées de vitamine B, lorsqu'elle est fortement dosée
- Lithium
- Phénytoïne



Fig. 2: acné papulopustulosa des joues

- Traitements locaux ou cosmétiques avec effet comédogène
- Nettoyage de la peau trop fréquent ou trop agressif

Le stress émotionnel et psychologique exerce également une influence prouvée. C'est ainsi qu'on a démontré objectivement que chez des collégiens l'acné était nettement aggravée en période d'examens, et cela avec une latence moyenne de 2 jours. On a également démontré que l'autohypnose ainsi que des techniques de détente et de méditation peuvent améliorer les lésions d'acné ; celles-ci se développent à nouveau lorsque ce type d'intervention thérapeutique est interrompu<sup>9</sup>.

#### Alimentation et acné

De façon bien compréhensible, les patients suspectent presque toujours une

corrélation entre leurs habitudes alimentaires et la sévérité de l'acné. Le chocolat est particulièrement incriminé. A ce jour aucune étude n'a démontré qu'un aliment (en particulier le chocolat ou d'autres aliments gras) pourra déclencher ou aggraver une acné. Il n'y a pas lieu toutefois de contredire un patient qui serait convaincu d'une telle relation sur la base d'expériences personnelles répétées. Au contraire, après lui avoir indiqué l'absence de preuves permettant de généraliser son observation, il convient de confirmer sa décision de limiter la consommation de l'aliment incriminé.

#### Menstruations et acné

Environ la moitié des patientes pubères expérimentent une aggravation régulière de l'acné dans la seconde moitié du cycle. La physiopathologie de cette exacerbation prémenstruelle n'est pas claire, mais serait en relation avec la phase progestative physiologique<sup>4) 10)</sup>.

#### Tabagisme et acné

Sur la base d'enquêtes épidémiologiques il semble exister une corrélation entre la consommation de cigarette et la prévalence de l'acné, ainsi qu'entre le nombre quotidien de cigarettes fumées et la sévérité de l'acné. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est pas encore élucidé<sup>11)</sup>.

#### Diagnostic différentiel de l'acné

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le diagnostic d'acné est le plus souvent posé sans aucune difficulté. Tou-

tefois quelques tableaux cliniques se présentent à première vue de façon très similaire. Il s'agit principalement d'éruptions acnéiformes causées par des médicaments, par exemple les antiépileptiques, les tuberculostatiques, les immunosuppresseurs ou la cyclosporine A.

Particulièrement au visage il faut également évoquer la possibilité d'une rosacée, et au tronc celui d'une folliculite. La distinction repose sur une anamnèse détaillée et une description clinique précise. Des difficultés particulières se présentent parfois à diagnostiquer l'acné excoriée (des jeunes filles), qui représente de fait un type de lésions artéfactuelles (illustration 5). Autre diagnostic difficile, celui de syndrome adrénogénital, qu'il faut évoquer en cas d'acné sévère chez le jeune homme, ne s'améliorant pas, même sous traitement prolongé d'isotrétinoïne. De même chez les femmes présentant une acné on sera attentif à d'éventuels signes d'androgénisation, compatibles avec un éventuel syndrome d'ovaires polykystiques<sup>7</sup>.

### Traitement

Sur la base de la physiopathologie décrite précédemment, on identifie les objectifs thérapeutiques suivants :

- Diminution de la sécrétion de sébum
- Kératolyse
- Bactériostase
- Inhibition de l'inflammation

Il est conseillé de choisir d'emblée un traitement combiné, permettant d'agir simultanément sur plusieurs des facteurs pathogènes. Différents traitements topiques et systémiques sont envisageables. Dans

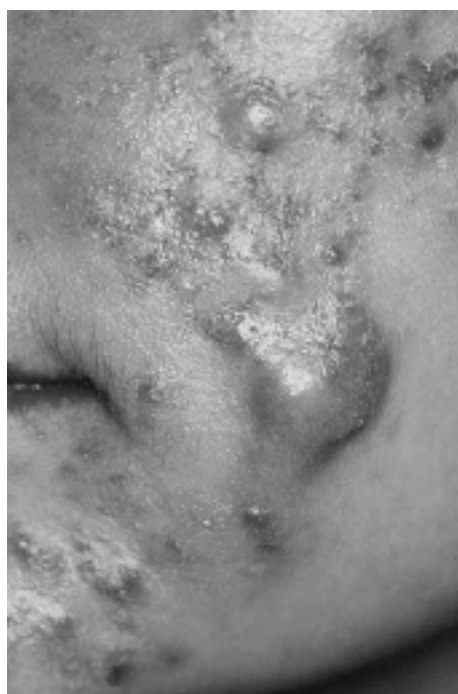


Fig. 3: acné conglobata

le choix des topiques, il faut prendre en considération les propriétés de la peau du patient, pour utiliser la forme de véhicule (gel, crème, lotion, solution) appropriée. En effet, l'application d'une préparation galénique inadéquate risque d'interférer avec le succès thérapeutique d'une substance potentiellement efficace. Il faudra vérifier également l'absence de substances problématiques lors de sensibilisation de contact déjà documentée, mais aussi chez les patients à prédisposition allergique et chez les atopiques. Le tableau 1 donne un algorithme simplifié et moderne des possibilités de traitement actuelles.

### Péroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est l'un des traitements locaux les plus anciens et les

plus éprouvés de l'acné ; sa combinaison avec un rétinoïde en application locale représente l'un des traitements topiques les plus efficaces pour une acné papuleuse ou papulo-pustuleuse. Son intérêt réside en ses effets multiples, kératolytique, bactériostatique, et anti-inflammatoire. Occasionnellement des réactions inflammatoires, et très rarement allergiques, limitent son utilisation. Le risque d'irritation cutanée augmente avec l'utilisation de préparations fortement dosées. A cet égard, la concentration de peroxyde de benzoyle de 5%, contenue dans la majorité des préparations, est adéquate. Une concentration à 10% n'améliore que marginalement l'efficacité, alors que le risque d'irritation augmente de façon disproportionnée. D'autre part il faut avertir les patients du risque de décoloration des vêtements en cas de manipulation inattentive du produit.

La substance se présente en différentes concentrations et formes galéniques, allant de l'émulsion de toilette jusqu'à la lotion. Les produits disponibles en Suisse sont les suivants: Aknefug® (lotion 5/10%), Akneroxid® (gel 5%), Aknex® (gel 5%), Basiron® (gel 5%), Benzac® (gel 5/10%), Efficacné® (gel 5%), Lubexyl® (émulsion 4%) et PanOxyl® (gel 5/10%). L'Acne Crème Plus Widmer est une préparation combinée de peroxyde de benzoyle 5% et de miconazole 2%.

### Rétinoïdes topiques

Les dérivés de la vitamine A, par exemple la trétinoïne (AiroI®, Retin-A®), agissent sur les processus de kératinisation épithéliale folliculaire, bloquent la formation de

ponts intercellulaires, et inhibent ainsi la cohésion et l'accumulation des kératinocytes et par là la formation de nouveaux comédons. Tous les rétinoïdes topiques peuvent très bien être associés à des antibiotiques topiques ou à du peroxyde de benzoyle.

L'adapalène (Differin®), un rétinoïde synthétique moderne de 3<sup>ème</sup> génération, diminue en outre les acides gras libres, permettant une normalisation du milieu infundibulaire. Les éruptions inflammatoires et non inflammatoires s'en trouvent fortement réduites<sup>12</sup>.

La tolérance subjective de ces substances est généralement très bonne, occasionnellement le patient mentionne un dessèchement marqué et une irritation consécutive de la peau aux endroits traités. La sensibilité de la peau au soleil peut augmenter sous ce traitement.

L'un des principaux inconvénients des rétinoïdes topiques (ainsi que d'autres traitements de l'acné) réside en la survenue relativement rapide de récurrences à l'arrêt. C'est pour cette raison qu'ils sont largement destinés à un traitement de longue durée ou d'entretien, ce que permet d'ailleurs leur profil favorable de risque et d'effets secondaires.

### Antibiotiques topiques

Les représentants classiques de cette catégorie de préparations sont la clindamycine (Dalacin®T) et l'érythromycine (Akne-mycin®/2000, Aknilox®gel, Eryaknen®, Eryderm®, Inderm®). En dehors de leur effet antibiotique ces deux substances exercent un effet anti-inflammatoire indépendant. Pour cette raison ils entrent clairement



Fig. 4: acné fulminans du visage

dans le choix thérapeutique d'une acné à caractère inflammatoire prédominant, c'est-à-dire de l'acné papulo-pustuleuse, et cela en combinaison avec le peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde topique. Il est prouvé que cette combinaison diminue, ou pour le moins retarde, l'apparition de résistances de P.acnes. Toutefois, en raison du risque de résistance microbienne une utilisation continue ne devrait pas dépasser 6 à 8 semaines<sup>11</sup>.

Un inconvénient de ce groupe de produits réside en l'utilisation de solvants alcooliques pour la plupart des préparations liquides, pouvant provoquer une brève sensation de brûlure à l'application, mais également, par un effet de potentialisation, un dessèchement parfois prononcé de la peau.

### Acide azélaïque

De part ses mécanismes d'action théoriques et in vitro, l'acide azélaïque (Skino-mycin®) se présentait comme une substance très prometteuse. En effet elle exerce simultanément des effets comédolytiques, bactériostatiques et anti-inflammatoires. Malheureusement son utilisation en mono-

thérapie s'est révélée décevante, de sorte qu'elle n'est plus utilisée qu'en combinaison avec d'autres préparations topiques<sup>4, 13</sup>.

### Isotrétinoïne systémique

L'induction d'une rémission persistante de l'acné cystique après administration d'acide 13-cis-rétinoïque (isotrétinoïne) est certainement la découverte la plus remarquable à ce jour dans le traitement de l'acné.

Par ses mécanismes d'action l'isotrétinoïne (Roaccutan®) agit à elle seule sur les quatre mécanismes physiopathologiques principaux de l'acné, permettant une réduction de sécrétion sébacée de l'ordre de 80%.

L'acné conglobata est l'indication incontestée pour un traitement systémique avec l'isotrétinoïne. Dans des cas particuliers et avec une expérience clinique appropriée, son indication se pose également dans des formes cliniques moins sévères d'acné.

Après 2 à 4 semaines de traitement, on observe typiquement, chez environ 6% des patients, une aggravation transitoire, que l'on peut atténuer par l'administration temporaire et ciblée d'un traitement topique<sup>14</sup>. Chez les jeunes femmes, il faut être attentif à la prescription d'une contraception hormonale en raison du caractère tératogène de la substance. La contraception devrait débuter un mois avant le début de la prise d'isotrétinoïne et se poursuivre un mois après la fin du traitement.

Les effets secondaires de l'isotrétinoïne sont nombreux. Au premier plan se trou-

ve une réaction muco-cutanée quasiment obligatoire avec peau sèche, fissurée, voire partiellement enflammée, chéilite, perlèche et conjonctivite sèche. Nettement plus rares sont les céphalées, les myalgies et les arthralgies, de même qu'une élévation occasionnelle des lipides sériques et des transaminases. A cet égard un contrôle de laboratoire est recommandé juste avant le début et après un mois de traitement. Une autre complication rare, le pseudotumor cerebri, peut également survenir sous tétracyclines ; pour cette raison l'association de ces deux traitements est prohibée.

Dans les dernières années, les cercles professionnels, notamment aux Etats-Unis, se sont interrogés sur un possible lien de causalité entre le traitement de l'acné à l'isotrétinoïne et la survenue de dépressions et de gestes suicidaires. En effet on a observé une augmentation statistique du nombre de suicides dans ce groupe de patients. Un lien causal n'a été à ce jour ni démontré, ni formellement écarté. Toutefois il semble évident que l'acné en soi représente une surcharge psychologique significative, qui pourrait conduire à la dépression et à des tentatives de suicide. Cela se conçoit facilement du fait que les adolescents, statistiquement les plus concernés par l'acné, se trouvent précisément dans une phase intensive de développement de la personnalité et d'intégration sociale, intégrés dans une dynamique de groupe typique qui accorde beaucoup d'importance à l'apparence physique. On a démontré à plusieurs reprises que le traitement à l'isotrétinoïne pouvait améliorer voire supprimer des états dépressifs et anxieux.

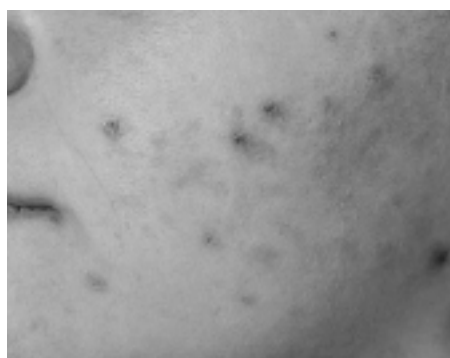


Fig. 5: acné excoriée chez une jeune femme

### Antibiotiques systémiques

Tout comme les antibiotiques topiques, les antibiotiques systémiques exercent, outre leur effet antimicrobien, un effet anti-inflammatoire. Par rapport aux autres antibiotiques admis dans le traitement de l'acné (doxycycline, tétracycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole, érythromycine), c'est la minocycline par voie orale (Aknin-N®, Aknor®, Minac50®, Minocin®), au dosage habituel de 50 mg 2 fois par jour, qui permet le meilleur taux d'élimination de *Propionibacterium acnes*<sup>17)</sup>. Une étude récente a démontré une efficacité encore meilleure grâce à l'administration d'une dose quotidienne plus élevée de 150 mg par jour<sup>18)</sup>.

Les effets secondaires de la minocycline les plus fréquemment observés à ce jour ont consisté en malaise, vertiges, pigmentation cutanée, et divers exanthèmes. Dans de rares cas les tétracyclines et leurs dérivés (y compris la minocycline) peuvent induire une hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumor cerebri)<sup>14)</sup>.

En raison du risque de développement de résistances, il est fondamentalement recommandé de limiter autant que possible

l'antibiothérapie orale à une durée de 6 à 8 semaines. En cas d'amélioration perceptible mais encore insuffisante, il est toutefois possible d'étendre la durée de prescription, par l'adjonction d'un rétinoïde ou de peroxyde de benzoyle, ce qui permet de diminuer le risque d'apparition de résistances. En raison de ce qui vient d'être mentionné, les antibiotiques systémiques ne conviennent pas pour un traitement d'entretien.

### Anti-androgènes

Des substances anti-androgéniques (acétate de cyprotérone, flutamide, spironolactone) ne sont prescrites qu'aux personnes de sexe féminin; elles permettent généralement de réduire l'excès de sécrétion sébacée, la taille des glandes sébacées hyperplasiques, et le nombre de comédons<sup>9)</sup>.

Parmi les différentes préparations, c'est la combinaison d'acétate de cyprotérone et d'oestradiol (Diane-35®) qui est le plus souvent prescrite, la meilleure indication se posant chez les patientes avec exacerbation prémenstruelle typique de l'acné. Cette forme de traitement, généralement proposée à des jeunes femmes souffrant d'acné et exprimant en même temps une demande de contraception, requiert fondamentalement un examen et un suivi gynécologique; en monothérapie ou en combinaison avec des préparations topiques, elle peut induire une rémission durable de l'acné.

### Traitement d'entretien

Les traitements d'entretien les plus appropriés sont un rétinoïde topique combi-

Tableau 1: **Algorithme de traitement (adapté d'après<sup>6)</sup>)**

Situation clinique	Préparation de base	Préparation combinée
Acné légère (A. comedonica)	Rétinoïde topique	Péroxyde de benzoyle <i>ou</i> antibiotique topique
Acné modérée (A. papulopustulosa)	Rétinoïde topique	Péroxyde de benzoyle <i>ou</i> antibiotique topique <i>ou</i> antibiotique oral <i>ou</i> anti-androgène (femmes)
Acné sévère (A. cystica/conglobata)	Isotrétinoïne <i>ou</i> antibiotique oral	rétinoïde topique <i>et/ou</i> anti-androgène (femmes)
Traitement d'entretien	Rétinoïde topique	Péroxyde de benzoyle <i>ou</i> antibiotique topique

**Références**

Voir texte allemand.

né avec le peroxyde de benzoyle, ou un antibiotique topique combiné avec le peroxyde de benzoyle (voir tableau 1).

**Photothérapie**

La place de la photothérapie parmi les options thérapeutiques de l'acné est controversée. En effet, si l'on applique un rayonnement UVB supérieure au seuil d'érythème, on favorisera, par le biais d'une inflammation superficielle, une desquamation périfolliculaire ; en revanche l'application d'UVB en dessous de ce seuil, par une adaptation physiologique de la peau, conduira à une hyperkératose épidermique et favorisera ainsi l'occlusion des follicules. De nombreux patients souffrant d'acné fortement inflammatoire expérimentent une diminu-

tion transitoire de leurs lésions après des vacances au soleil. Cette amélioration a toutefois été expliquée par un effet inhibiteur de la lumière UV sur les cellules T impliquées dans les phénomènes inflammatoires. En revanche on a démontré l'effet comédogène du rayonnement UVA, qui est ainsi contre-indiqué<sup>1)</sup>.

**Perspectives d'avenir**

Actuellement on teste essentiellement pour le traitement de l'acné de nouveaux rétinoïdes synthétiques tels le tazarotène (Zorac<sup>®</sup>), préparation déjà admise pour le traitement du psoriasis, ainsi que de nouveaux antibiotiques comme l'azithromycine (Zithromax<sup>®</sup>), la minocycline (Minocin<sup>®</sup>) à dose augmentée (150 mg/jour), ou encore la lévofloxacine<sup>12) 18 - 21)</sup>.

J. Izakovic, Bâle

Traduction: P. Diebold, Monthey

**Adresse de l'auteur:**

Dr Jan Izakovic  
Dermatologische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
Petersgraben 4  
4031 Basel  
e-mail: [jizakovic@uhbs.ch](mailto:jizakovic@uhbs.ch)

## Les inhalations chez l'enfant: mystique ou évidence

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica Vol. 13, No. 3, 2002, S. 14–15 erschienen.

Les aérosols, particules et gouttelettes en suspension dans l'air, jouent un rôle important dans le développement de nombreuses maladies respiratoires et dans la thérapie par inhalation.

Les aérosols étaient déjà utilisés à des fins thérapeutiques dans la Grèce antique. Paracelse et Galien recommandaient le séjour au bord de mer comme un excellent moyen contre les difficultés respiratoires. Ils considéraient comme bénéfique les particules de sel contenues dans les embruns. Par la suite, la thérapie par inhalation s'est développée en poursuivant la même optique. Bien que les humains, où qu'ils se trouvent, soient confrontés quotidiennement à des milliards de substances toxiques, en particulier les polluants aériens, et que des millions de médicaments soient inhalés à des fins thérapeutiques, les mécanismes d'inhalation d'aérosols sont encore mal connus et la thérapie est entourée d'une certaine mystique.

Les quelques connaissances de la thérapie par inhalation sont tirées des études faites chez des adultes et ces connaissances ont été appliquées de manière non critique aux enfants<sup>1)</sup>. Si cela peut éventuellement convenir aux plus grands enfants et aux adolescents, ces connaissances s'appliquent mal aux petits enfants en raison d'un mode respiratoire et d'une géométrie des voies respiratoires différentes. En plus de cela, le manque de coopération vient compliquer la thérapie inhalative. Par l'utilisation de manœuvres respiratoires spécifiques, on peut attendre des plus grands enfants et des adolescents une coopération aussi bien active

que passive. Chez les petits enfants on peut s'attendre au plus à une coopération passive et à une acceptation du masque facial. En cas d'utilisation d'un embout buccal la quantité de médicament qui va atteindre les poumons sera deux fois plus élevée qu'avec le masque facial.

Jusqu'à présent les dosages administrés aux petits enfants ont été extrapolés des doses administrées aux adultes et l'on a simplement calculé une dose par kilo de poids corporel ou par surface corporelle<sup>2)</sup>. Ces corrections ont été essentiellement justifiées par la crainte des effets secondaires, en particulier lors de l'utilisation de stéroïdes inhalés. Lors de l'utilisation de médicaments potentiellement dangereux il faut obtenir un équilibre entre l'effet clinique et les effets secondaires systémiques<sup>3)</sup>. Malheureusement pour répondre à cette question, des études dose-réponse chez le petit enfant manquent cruellement. De plus la compréhension étiopathogénique de certaines maladies du petit enfant est encore trop peu connue et l'administration médicamenteuse est trop souvent faite à titre d'essai. Une difficulté supplémentaire est liée à la coopération réduite du petit, chez qui les possibilités d'étudier les fonctions pulmonaires sont limitées.

Ces dernières années, des études ont toutefois amené de nouvelles connaissances concernant la thérapie par inhalation chez le petit enfant<sup>4)</sup>. Les aérosols doseurs avec une chambre d'inhalation et les compresseurs-nébulisateurs avec masque facial ou embout facial sont aujourd'hui les techniques de premier choix chez le petit enfant<sup>5)</sup>. Ils sont comparables en effi-

cience. Les aérosols doseurs avec chambre d'inhalation sont utilisés préférentiellement aux compresseurs-nébulisateurs en raison de leur plus grande simplicité (plus petite taille, moins de perte de temps). De nouveaux développements amèneront très probablement à de nouvelles tendances et les avantages d'une thérapie par nébulisateur adaptée individuellement sera plus avantageuse que l'aérosol doseur avec chambre d'inhalation. Pour l'aérosol doseur, la taille des particules est bien déterminée. Lors de l'utilisation d'un aérosol-doseur chez le petit enfant, la taille des particules est d'environ 4 µm et la majorité du produit va rester dans l'oropharynx et dans les voies respiratoires centrales. Ce n'est qu'une portion réduite (1–20%) qui va atteindre le poumon. Les nouveaux nébulisateurs permettront d'obtenir des particules d'une taille de 1 µm, ce qui améliorera grandement la proportion de médicament atteignant le poumon.

La déposition pulmonaire totale, c'est à dire la quantité de médicament qui atteint l'organe cible, détermine l'efficacité clinique et en même temps les effets secondaires d'un médicament inhalé<sup>6)</sup>. Ce n'est qu'une petite partie du médicament, avalé et déposé dans l'oropharynx, puis absorbé dans le tractus digestif, qui n'est pas soumise à un premier passage métabolique dans le foie<sup>7)</sup>. La déposition d'un aérosol au niveau pulmonaire dépend de différents paramètres qui déterminent le mouvement des particules<sup>8)</sup>. Ces paramètres seront fortement influencés par la technique respiratoire et la morphologie des voies respiratoires qui se modifient favorablement avec l'âge.

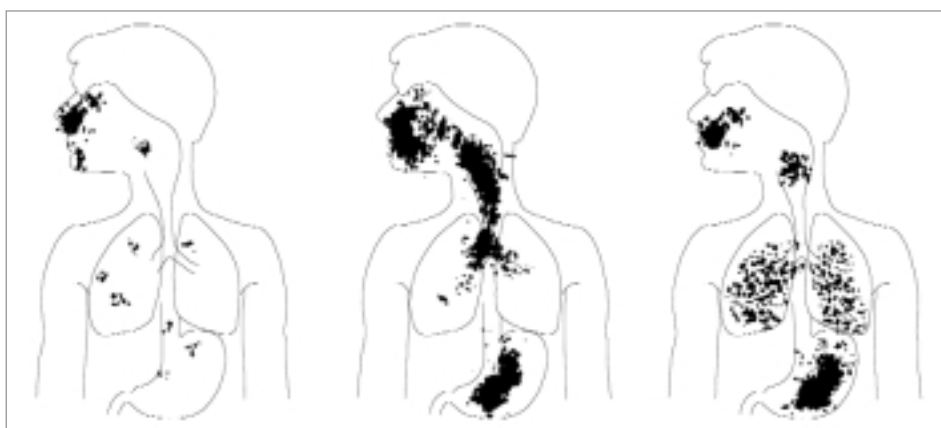


Fig.: la déposition pulmonaire chez un petit enfant avec un masque facial fixé de manière non étanche env. 0,1% (gauche), chez un enfant qui crie env. 1 % (milieu), en cas d'inhalation correcte chez un petit enfant env. 6 % (droite)

Les nouveaux développements des appareils à inhalations se basent sur la connaissance des techniques respiratoires et de la géométrie des voies respiratoires en fonction de l'âge du sujet. Ces nouveaux développements ont permis une amélioration des inhalations chez le petit enfant. Cela favorise la déposition d'une dose plus élevée et plus constante du médicament vers l'organe cible<sup>(1) (4) (5)</sup>. Des études avec divers appareils à inhalation ont cependant montré que la déposition pulmonaire est corrélée en proportion directe à l'âge et que la déposition dans l'oropharynx est corrélée en proportion indirecte à l'âge. En d'autres termes, avec la croissance, la déposition pulmonaire s'améliore et la déposition dans l'oropharynx diminue. Ces observations sont basées sur la technique respiratoire et la géométrie des voies respiratoires qui varient avec l'âge<sup>(15)</sup>. Si cependant la déposition pulmonaire est corrigée en fonction du poids et de la surface corporelle, la déposition pulmonaire reste identique pour tous les âges<sup>(8-14)</sup>. Cela signifie que la technique respiratoire et la géométrie des voies respiratoires, qui

sont âge dépendant, règlent d'eux-mêmes la quantité de médicament qui atteint le poumon et de ce fait déterminent l'efficacité médicamenteuse et les effets secondaires. En pratique cela signifie que si

la dose de médicament pour un petit enfant est adaptée au poids corporel et à la surface corporelle, la dose qui atteint le poumon est très réduite et cela peut éventuellement expliquer la non réponse thérapeutique dans cette classe d'âge. C'est pourquoi lors des inhalations, la dose de base ne doit pas être calculée en fonction du poids ni en fonction de la surface corporelle. Si ces observations sont respectées, une inhalation, même chez le petit enfant, se révèle efficace. Par contre, en cas de non réponse thérapeutique à l'inhalation, le diagnostic et l'indication à l'inhalation doivent être repensés en tenant du fait que, chez le petit enfant, toutes les maladies pulmonaires se présentent avec des symptômes obstructifs<sup>(16)</sup>.

**Tableau: Appareils et technique du traitement par inhalation en fonction de l'âge**

Appareil	Groupe d'âge	Technique d'inhalation*
Compresseur** Aérosol-doseur	tous	respiration normale
	0-2 ans	5-10 respirations normales par pression avec une chambre à inhalation*** de petit volume et non-électrostatique
	3-7 ans	5-10 respirations normales par pression avec une chambre à inhalation*** non électrostatique de gros ou de petit volume
Poudres d'inhalation	> 8 ans	une inhalation maximale et lente par pression suivie d'une pause respiratoire de 10 secondes avec une chambre d'inhalation*** non électrostatique et de gros volume
	> 5 ans	une inhalation profonde et rapide avec une pause respiratoire de 10 secondes

\* Si possible, inhalation toujours orale, le masque fixé de manière bien étanche sur la visage, la bouche doit être rincée après chaque inhalation de stéroïde. Inhalation avant le repas. Toilette du visage après une inhalation.  
 \*\* En fonction du canton, location par les ligues pulmonaires cantonales.  
 \*\*\* Soit une chambre métallique, soit une chambre plastique qui sera lavée une fois par semaine avec du savon à vaisselle et séchée à l'air libre.



**Points à observer lors des inhalations**  
(voir aussi le tableau):

- Utiliser des appareils correspondants à l'âge.
- Favoriser des manœuvres d'inhalations correspondants à l'âge.
- Recommander un embout buccal dès que possible.
- Lors de l'utilisation d'un masque facial, celui-ci doit toujours être appliqué de manière étanche sur le visage.
- Eviter d'inhaler lorsque l'enfant pleure.
- Ne pas corriger les dosages et suivre les recommandations thérapeutiques. ([www.kinderlunge.ch](http://www.kinderlunge.ch))

D. Straub, J. Wildhaber, Zurich

Traduction: S. Guinand, Genève

**Adresse des auteurs:**

Dr. med. Daniel Straub  
PD Dr. med. phil. Johannes Wildhaber  
Swiss Paediatric Respiratory Research Group  
Abteilung Pneumologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich  
e-mail: [daniel.straub@kispi.unizh.ch](mailto:daniel.straub@kispi.unizh.ch)  
e-mail: [johannes.wildhaber@kispi.unizh.ch](mailto:johannes.wildhaber@kispi.unizh.ch)

## Effets secondaires et sécurité dans l'emploi des corticostéroïdes inhalés

Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica Vol. 13, No. 3, 2002, S. 17–18 erschienen.

### Introduction

En plus de leurs propriétés immunologiques, les corticostéroïdes jouent un rôle important dans le métabolisme du glucose, dans la croissance et dans la régulation électrolytique. Administrés de manière exogène, ils peuvent exercer des effets sur l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien et être responsables d'ostéoporose et de suppression de l'immunité. Ce n'est qu'en 1949 que l'effet bénéfique sur les voies aériennes a été décrit et c'est en 1973 que sont apparus les corticostéroïdes inhalés (CSI).

Les CSI permettent d'obtenir une amélioration des symptômes asthmatiques, des fonctions pulmonaires, de la qualité de vie ainsi qu'une réduction de l'hyperréactivité bronchique. L'effet thérapeutique des CSI chez l'asthmatique n'augmente pas de façon linéaire, mais la courbe dose-réponse montre un aplatissement autour aux alentours de doses entre 400–800 µg par jour. Cela signifie qu'avec des doses élevées, seule une petite amélioration thérapeutique sera obtenue pour d'importants effets secondaires en raison d'une absorption systémique plus élevée.

Les lignes suivantes ont pour objectif de définir la marge de sécurité des CSI chez l'asthmatique étant donné que cette thérapie est de plus en plus utilisée ces dernières années. De plus, c'est un sujet de discussion constant dans les consultations pour asthmatiques.

### Effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Ce sont les CSI absorbés dans le poumon qui vont être responsables des effets secondaires systémiques. La partie qui passe dans le tractus digestif est métabolisée dans le foie lors d'un premier passage, ce qui a pour effet de la transformer en un métabolite inactif. Cela n'est toutefois valable que pour la dernière génération de CSI tels que le budésonide et la fluticasone dont la biodisponibilité est basse. Plus l'inhalation sera performante, meilleure sera la déposition et l'absorption pulmonaire. Des études menées chez des sujets sains ont démontré que les effets secondaires étaient plus élevés que chez l'asthmatique. L'explication est que la déposition pulmonaire est meilleure chez le sujet sain, donc les effets secondaires seront plus élevés en raison d'une plus grande absorption dans le parenchyme pulmonaire. D'autre part en appliquant parallèlement aux CSI des corticostéroïdes au niveau de la muqueuse nasale et de la peau, on risque de potentialiser les effets secondaires.

### Croissance linéaire

Il est bien connu que toutes les maladies chroniques chez l'enfant ont un retentissement négatif sur la croissance. La cause de cet effet reste peu claire. Ce phénomène est également observé chez l'enfant asthmatique, même si il ne reçoit pas de CSI, et cela tout particulièrement dans la première décennie. Un ralentissement de la croissance osseuse peut également s'observer. Toutefois, la taille finale esti-

mée finit par être atteinte et cette population effectue un rattrapage de taille.

Des études à court terme, menées sur 3 – 6 mois montrent un ralentissement de la croissance lors de l'administration de doses élevées de CSI. Toutefois l'observation à long terme d'enfants asthmatiques traités ou non traités par des CSI durant de nombreuses années ne confirme pas cette observation et ne montre pas de différence significative de la taille finale dans ces deux groupes d'enfants.

La plupart de ces études concernent des enfants asthmatiques traités par des CSI dès l'âge scolaire. Actuellement ce sont des nourrissons et des petits enfants qui sont mis sous CSI. Les effets à long terme sur ces classes d'âges en ce qui concerne la croissance en taille sont encore peu clairs et les études manquent encore.

### Densité osseuse

La cortisone favorise la résorption et la raréfaction de la trame osseuse. En se limitant à des doses normales à basses de CSI la densité osseuse des asthmatiques et des non asthmatiques est similaire. Lors de l'utilisation de doses supérieures à 800 µg par jour, on a observé une diminution de la densité osseuse, mais encore une fois les études à long terme font défaut.

**D'autres complications**, telles que la cataracte, les infections locales ou systémiques et l'atrophie cutanée sont extrêmement rares.

### **Différences dans la prise en charge actuelle par rapport à précédemment**

Les inhalateurs actuels sont plus efficaces et permettent une meilleure déposition pulmonaire.

Cela permet de nos jours, en cas d'asthme persistant léger à modéré, une prise en charge à long terme par des CSI. Il y a encore peu de temps, l'indication à la poursuite du traitement se limitait à l'asthme persistant sévère.

Actuellement on traite également des nourrissons et des petits enfants, mais, comme mentionné plus haut, les études sur la prise en charge à long terme manquent. Beaucoup d'études ont été effectuées avec des précurseurs de la fluticasone ou du budésonide (par exemple la béclo-méthasone). En raison de la haute biodisponibilité de ces précurseurs, les effets secondaires à doses égales sont plus importants. C'est pour cette raison que des études avec les anciens et les nouveaux CSI ne sont pas comparables et doivent être interprétées avec prudence.

### **Résumé**

Les CSI à des doses modérées à basses peuvent être utilisés en sécurité à long terme chez les enfants.

Les arguments sont les suivants : introduction de CSI modernes dont la biodisponibilité est basse (fluticasone, budésonide), utilisation d'appareils à inhalation adéquats et selon une technique rigoureuse, toujours tendre à la dose minimale efficace, utilisation en annexe de médicaments sans stéroïdes.

Pour qu'un asthmatique sous traitement à long terme puisse mener une vie active et normale il est important de surveiller attentivement la survenue possible d'effets secondaires néfastes.

H. Oswald, Winterthur

Traduction: S. Guinand, Genève

### **Adresse de l'auteur:**

Dr. H. Oswald  
Pneumologie  
8401 Winterthur  
e-mail: [helmut.oswald@hin.ch](mailto:helmut.oswald@hin.ch)

# Antikoagulation im Kindesalter

La traduction française de cet article suivra.

## Einführung

Thrombosen im Kindesalter galten noch vor wenigen Jahren als praktisch inexistent. In jüngster Vergangenheit haben jedoch Fortschritte bei der Behandlung vormals letaler Krankheitszustände und der zunehmende Einsatz neuer diagnostischer Prozeduren zu einem steilen Anstieg thromboembolischer Komplikationen in der Pädiatrie geführt. Die Spätfolgen einer Thrombose, wie zum Beispiel eine chronische venöse Insuffizienz, sind genau so gravierend wie bei Erwachsenen. Kinder müssen aber länger mit den Folgen leben und werden zum Teil mit unangenehmen Besonderheiten konfrontiert, wie zum Beispiel einer Extremitätenverkürzung. Thrombose-Prophylaxe sowie optimale und rechtzeitige Therapie haben dadurch auch in der Pädiatrie eine neue Bedeutung erhalten. Als Antikoagulantien stehen heute prinzipiell Standard Heparin (SH), niedermolekulare Heparine (NMH) und orale Antikoagulantien (OA) zur Verfügung. Wie noch erläutert wird, haben jedoch NMH grosse Vorteile gegenüber SH und OA, so dass letztere immer weniger und nur unter speziellen Bedingungen zum Einsatz kommen. Mit der folgenden kurzen Zusammenstellung soll der gegenwärtige Stand der Antikoagulationstherapie bei Kindern mit tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) vorgestellt werden.

## Heparine

### Wirkungsmechanismus

Heparine sind Glykosaminoglykane, die aus sulfatierem D-Glucosamin und D-Glukuronsäure bestehen. Standard Heparin

besteht aus einem Gemisch von Molekülen unterschiedlicher Kettenlängen (Molekulargewichte von 3 000 bis 30 000 Dalton). Niedermolekulare Heparine entstehen durch chemische oder enzymatische Aufspaltung der SH-Moleküle und haben ein mittleres Molekulargewicht von 4000 bis 5000 Dalton.

Heparine entfalten ihre antikoagulatorische Wirkung durch Beschleunigung der durch Antithrombin III bedingten Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa (FXa). Zur Hemmung von FXa reicht ein kurzes Molekül aus (Pentasaccharidsequenz), während die Hemmung von Thrombin grössere Moleküle mit mindestens 18 Saccharideinheiten erfordert. Im SH ist die relative Häufigkeit dieser Molekülketten ausgeglichen, wodurch SH eine etwa vergleichbare gerinnungshemmende Aktivität gegen FXa und Thrombin entfaltet. Hingegen sind NMH gegen FXa viel wirksamer als gegen Thrombin, weil der Anteil Moleküle mit mindestens 18 Saccharideinheiten bei NMH deutlich geringer ist als beim SH.

Im Vergleich zu SH haben NMH eine besser berechenbare antikoagulatorische Wirkung. Grund dafür ist die deutlich niedrigere Bindung von NMH an Plasmaproteine, Endothelzellen und Makrophagen, was eine bessere Bioverfügbarkeit, eine längere Halbwertszeit und eine lineare, dosisunabhängige Elimination durch die Nieren bedingt.

### Monitoring

Eine **SH-Therapie** wird in der Regel durch Bestimmung der **aPTT** überwacht. Zur Behandlung von TVT/LE bei Kindern liegt der optimale therapeutische aPTT-Bereich zwi-

schen 60 und 85 Sekunden, was einer Heparinkonzentration von 0.35–0.70 IE/ml (anti-FXa Aktivität) entsprechen sollte. Bei etwa 30% der Kinder entspricht der gemessene aPTT-Wert jedoch nicht der tatsächlichen Heparinkonzentration. Dies führt leider oft zu gehäuften, unnötigen und zum Teil gefährlichen Dosisanpassungen mit entsprechenden Blutentnahmen zur aPTT-Bestimmung.

Das Monitoring einer **NMH-Therapie** ist nur durch Bestimmung der **anti-FXa-Aktivität** möglich. Zur Behandlung von TVT/LE bei Kindern liegt der optimale therapeutische Bereich bei einer anti-FXa-Aktivität zwischen 0.5 und 1.0 IE/ml. Die erste Bestimmung der anti-FXa-Aktivität erfolgt nach 2–3 Dosen, 4 Stunden nach der letzten morgendlichen Dosis. Liegt die anti-FXa-Aktivität im therapeutischen Bereich, können weitere Kontrollen erst wieder im wöchentlichen oder monatlichen Abstand erfolgen.

Obwohl Studien bei Erwachsenen gezeigt haben, dass eine subkutane, nicht überwachte NMH-Therapie genau so sicher und wirksam ist wie eine intravenöse SH-Therapie, sollte bei Kindern ein minimales Monitoring der NMH-Therapie immer in Erwägung gezogen werden. Dies trifft vor allem bei Neugeborenen und Kindern zu, welche während der NMH-Therapie eine Niereninsuffizienz oder eine Koagulopathie aufgrund zugrundeliegender Krankheiten entwickeln könnten.

Es ist nicht notwendig, in prophylaktischen Dosen verabreichte Heparine zu überwachen.

**Verbreichung und Dosierung**

Standard Heparin wird intravenös, NMH werden subkutan verabreicht. Niedermolekulare Heparin-Injektionen können auch durch subkutane Katheter (Insuflon®) verabreicht werden, die bis zu 7 Tagen in situ bleiben, was eine Reduktion der notwendigen Stiche von 14 auf 1 pro Woche ermöglicht. Die Dosierungen von SH (Heparin-Natrium) für die Therapie und Prophylaxe von TVT/LE sind Tabelle 1 zu entnehmen. Zirka 90% der Kinder erreichen therapeutische aPTT-Werte durch eine intravenöse SH-Ladedosis von 75 IE/kg. Die SH-Erhaltungsdosis ist altersabhängig: bei Säuglingen besteht ein erhöhter Bedarf, der durch ein grösseres Verteilungsvolumen und damit eine schnellere Elimination von SH bedingt ist. Bislang sind bei Kindern nur zu den NMH-Präparaten Enoxaparin und Reviparin-Sodium (letzteres ist in der Schweiz nicht im Handel) Dosisfindungsstudien durchgeführt worden. Tabelle 2 stellt die therapeutische und prophylaktische Dosierung von Enoxaparin vor. Zu beachten ist, dass auch die Dosierung von Enoxaparin altersabhängig ist: unter 2 Monaten benötigen Kinder eine höhere Dosierung als darüber.

peutische und prophylaktische Dosierung von Enoxaparin vor. Zu beachten ist, dass auch die Dosierung von Enoxaparin altersabhängig ist: unter 2 Monaten benötigen Kinder eine höhere Dosierung als darüber.

**Nebenwirkungen**

- **Blutung:** Blutungskomplikationen treten bei etwa 2 % SH-antikoagulierter Kinder auf. Meta-Analysen randomisierter Studien, welche NMH gegen SH zur Behandlung thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen vergleichen, haben gezeigt, dass Blutungskomplikationen unter NMH seltener auftreten als unter SH. Beim Auftreten einer Blutung sollte jede Heparin-Therapie sistiert werden. Schwere, klinisch relevante Blutungen können mit intravenöser Gabe von Protamin HCL rasch unter Kontrolle gebracht werden. Protamin

HCL kann die anti-Thrombin-Aktivität von SH vollständig neutralisieren. Die anti-FXa Aktivität von NMH wird in vitro nur zu 75% neutralisiert; im Tiermodell hat sich jedoch herausgestellt, dass NMH-verursachte Blutungen durch Protamin HCL vollständig gestillt werden.

- **Osteoporose:** Osteoporose ist eine wichtige bei Erwachsenen erkannte Nebenwirkung einer lang andauernden SH-Therapie. Obwohl für Kinder keine Daten über eine entsprechende Assoziation vorliegen, sollte ein längerer Einsatz von SH vermieden werden. Beim Erwachsenen ist die Auswirkung von NMH auf die Knochendichte nicht so gravierend wie bei einer SH-Therapie. Es gibt diesbezüglich keine Daten bei Kindern, abgesehen von zwei Geschwistern mit homozygotem Protein C-Mangel, welche nach 3 Jahren subkutaner NMH-Prophylaxe eine normale Knochendichte aufwiesen.

Tabelle 1. Dosierung von Standard Heparin

		Kinder < 1 Jahr	Kinder > 1 Jahr
Therapie	1. Bolus i.v.	75 E/kg während 10 Minuten	
	2. Kontinuierliche Infusion	28 E/kg/Std.	20 E/kg/Std.
Prophylaxe	Kontinuierliche Infusion	10 E/kg/Std.	

Tabelle 2. Dosierung von Enoxaparin

	Kinder < 2 Monate	Kinder > 2 Monate
Therapie	1.5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.	1.0 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.
Prophylaxe	0.75 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.	0.5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.

- **Heparin-induzierte Thrombocytopenie:** Heparin-induzierte Thrombocytopenie (HIT) wird durch Heparin-abhängige Thrombocyten-aktivierende Antikörper oder anti-Plättchenfaktor-4-Antikörper verursacht. Sie tritt 5 bis 10 Tage nach Beginn der Heparin-Therapie bei ~1 % der Erwachsenen auf und verursacht schwere thromboembolische Ereignisse. Bei Erwachsenen tritt eine HIT unter NMH seltener als unter SH auf. Bei Kindern scheint HIT noch seltener zu sein, sollte aber differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, wenn alle weiteren

in Frage kommenden Ursachen einer Thrombocytopenie ausgeschlossen wurden. Ist eine HIT vorhanden, muss jede Heparin-Therapie sofort sistiert werden und die Antikoagulation mit Danaparoid oder Hirudin fortgeführt werden.

**Orale Antikoagulationen**

**Wirkungsmechanismus**

Orale Antikoagulantien sind Vitamin K-Antagonisten. Ihre antikoagulatorische Wirkung basiert auf der reversiblen Hemmung des Vitamin K-Zyklus und damit der Synthese Vitamin K-abhängiger Faktoren (FII, FVII, FIX und FX).

**Monitoring**

Die orale Antikoagulation wird durch Bestimmung der Prothrombinzeit überwacht. Die Prothrombinzeit sollte in von der Weltgesundheitsorganisation WHO anerkannten INR (International Normalized Ratio) angegeben werden, weil dadurch jeder Messwert auf ein Standard Thromboplastinreagens bezogen wird und Thromboplastin-unabhängige, untereinander vergleichbare Werte gewährleistet sind. Der therapeutisch optimale Bereich zur Behandlung und Prophylaxe von TVT/LE liegt bei einem INR zwischen 2 und 3.

Bei Kindern erfordert die Überwachung der oralen Antikoagulation in der Regel häufigere INR-Bestimmungen als bei Erwachsenen. Dafür kann es folgende Gründe geben: Eine Vitamin K-arme Ernährung (Muttermilch) oder eine Ernährung mit Vitamin K-Zusatz (totale parenterale Ernährung, Muttermilch-Ersatzpräparate), welche eine er-

Tabelle 3. **Wirkstoffe, welche die orale Antikoagulation beeinflussen**

Verstärkender Effekt	Abschwächender Effekt
Acetylsalicylsäure	Adrenalin
Amiodaron	Barbiturate
Amoxicillin	Carbamazepin
Cefaclor	Cyclosporin
Ceftriaxone	Corticosteroide* (systemisch)
Chloralhydrat	Digitalis
Chloramphenicol	Diuretika
Erythromycin	Ovulationshemmer
Metronidazol	Phenytoin*
Penicillin	Rifampicin
Ranitidine	Vitamin K-Präparate
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Vitamin-Kombinationen

\* Können auch einen verstärkenden Effekt haben.

höhte Sensitivität bzw. Resistenz gegenüber OA bewirken. An schweren primären Krankheiten oder an rezidivierenden Infekten leidende Kinder sind oft auf eine Reihe Medikamente angewiesen, welche die intestinale Resorption oder den Metabolismus von OA beeinflussen (Tabelle 3).

**Dosierung**

Die Dosierung der OA bei Kindern mit normalem Ausgangs-INR ist in Tabelle 4 aufgeführt. Das gebräuchlichste Präparat in Europa ist Phenprocoumon (Marcoumar®), welches eine Plasmahalbwertszeit von 160 Stunden aufweist (Tabelle 4).

Tabelle 4. **Dosierung von oralen Antikoagulantien**

Ladedosis 1 (Tag 1): 0.2 mg/kg 1x/Tag (Maximum 5 mg/Dosis)		
INR	Ladedosis Tag 2-4	Erhaltungsdosis (ab Tag 5)
1.1-1.3	Wie Ladedosis 1	Dosis 20% erhöhen
1.4-1.9	50% der Ladedosis 1	Dosis 10% erhöhen
2.0-3.0	50% der Ladedosis 1	Keine Änderung
3.1-3.5	25% der Ladedosis 1	Dosis 10% reduzieren
> 3.5	Stop bis INR < 3.5, dann weiter mit 50% der letzten Dosis	Stop bis INR < 3.5, dann weiter mit 80% der letzten Dosis

Da die Vitamin K-abhängigen Faktoren bei Geburt physiologischerweise tiefer sind (circa 50% der Erwachsenenwerte) und ein Vitamin K-Mangel besteht, ist eine orale Antikoagulation im Neugeborenenalter wenn möglich zu vermeiden.

#### **Nebenwirkungen**

- **Blutung:** Klinisch irrelevante Blutungen treten bei ~20% oral antikoagulierter Kinder auf. Das Risiko schwerer Blutungskomplikationen wurde bei Kindern mit mechanischen Herzklappen untersucht und auf 3,2% der Patienten pro Jahr geschätzt. Bei klinisch relevanten Blutungen sollte Vitamin K (Konaktion MMR) subkutan oder langsam intravenös und FFP oder Prothrombinkomplex intravenös verabreicht werden.

#### **Dauer der Antikoagulation**

Tiefe Venenthrombosen werden bei Kindern in den ersten 5–10 Tagen mit NMH oder SH und anschliessend mit NMH oder OA 3 Monate lang (sekundäre TVT), 6 Monate lang (spontane TVT) oder länger (bei rezidivierenden TVT u. U. lebenslänglich) behandelt. Orale Antikoagulantien können bereits am zweiten Tag nach Beginn der Antikoagulationstherapie eingesetzt werden und solange mit NMH oder SH überlappen, bis der INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einen Wert zwischen 2 und 3 erreicht hat. Bei LE ist eine 7–10 Tage dauernde Anfangsbehandlung mit NMH oder SH zu empfehlen, gefolgt von einer mindestens 3 (bei schweren LE 6–12-) monatigen NMH- oder oralen Antikoagulationstherapie.

#### **Wahl der Antikoagulation**

Niedermolekulare Heparine zeichnen sich gegenüber anderen Antikoagulantien, durch ein minimales Monitoring, niedrige Inzidenz von Nebenwirkungen (Blutungen, Osteoporose und HIT), keine Interaktion mit Diät und anderen Medikamenten und die Möglichkeit der subkutanen Applikation aus, was besonders bei Kindern mit schlechten Venenverhältnissen vorteilhaft ist. Ausserdem haben NMH gegenüber SH die Vorteile einer deutlich höheren Bioverfügbarkeit, einer längeren Halbwertszeit und einer Dosis-unabhängigen Elimination. Bei der Therapie und Prophylaxe von TVT/LE haben sich dadurch, unabhängig von Alter und primärer Krankheit der Kinder, die NMH als Mittel der Wahl erwiesen. Standard Heparin stellt nur noch bei Patienten mit schwerer Nierensuffizienz eine sinnvolle Alternative zu NMH dar oder wenn ein rasches On/Off der Antikoagulation nötig ist. Orale Antikoagulantien sollen nur noch bevorzugt werden, wenn eine längere ( $\geq 6$  Monate) oder lebenslängliche Antikoagulation notwendig ist.

#### **Literatur**

- Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344–370S.
- Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71–77.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1977; 337: 688–698.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, Mitchell L. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007–3014.

Manuela Albisetti, Zürich

#### **Adresse der Autorin:**

Dr. med. Manuela Albisetti  
Leiterin der Thrombose-Sprechstunde  
Universitäts-Kinderklinik  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich  
Tel. 01 266 71 38  
Fax 01 266 71 71  
E-Mail: [manuela.albisetti@kispi.unizh.ch](mailto:manuela.albisetti@kispi.unizh.ch)