



Cœur et Sport

3 juin 2016

Sport et anticoagulants

Nathalie Trillot, Véronique Tintillier, **Sophie Susen**

Hématologie-Transfusion, Lille



Activité physique recommandée : pourquoi ?

Tout d'abord, il faut savoir que la sédentarité est un facteur de risque cardiovasculaire, c'est-à-dire qu'elle est associée à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, il a été montré qu'un programme d'entraînement physique, dans le cadre d'une prévention multi-factorielle, permet une baisse de la mortalité cardiovasculaire dans le post-infarctus.

En 1996, une conférence de consensus recommandait la pratique régulière d'une activité physique, **environ trente minutes tous les jours de la semaine.**

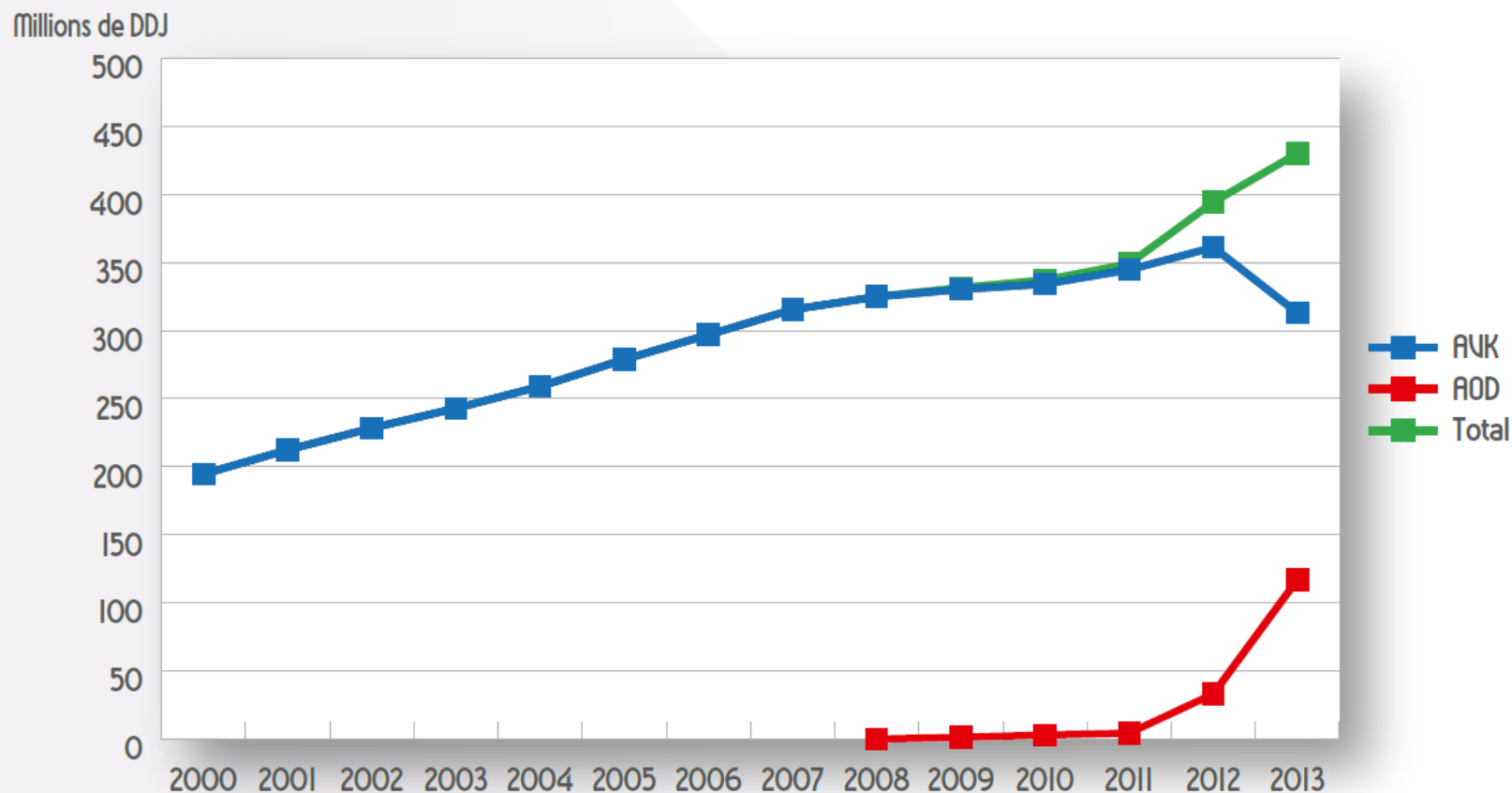


Sport et anticoagulants

- ✓ Niveau d'anticoagulation
 - Préventif/curatif
 - Observance et risque de surdosage
- ✓ Traumatisme
 - Type de sport
 - Patient

Répartition AVK/AOD avril 2014

Figure I : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM



Répartition AVK/AOD avril 2014

2.1 % soit 1,49 millions
hommes \approx femmes

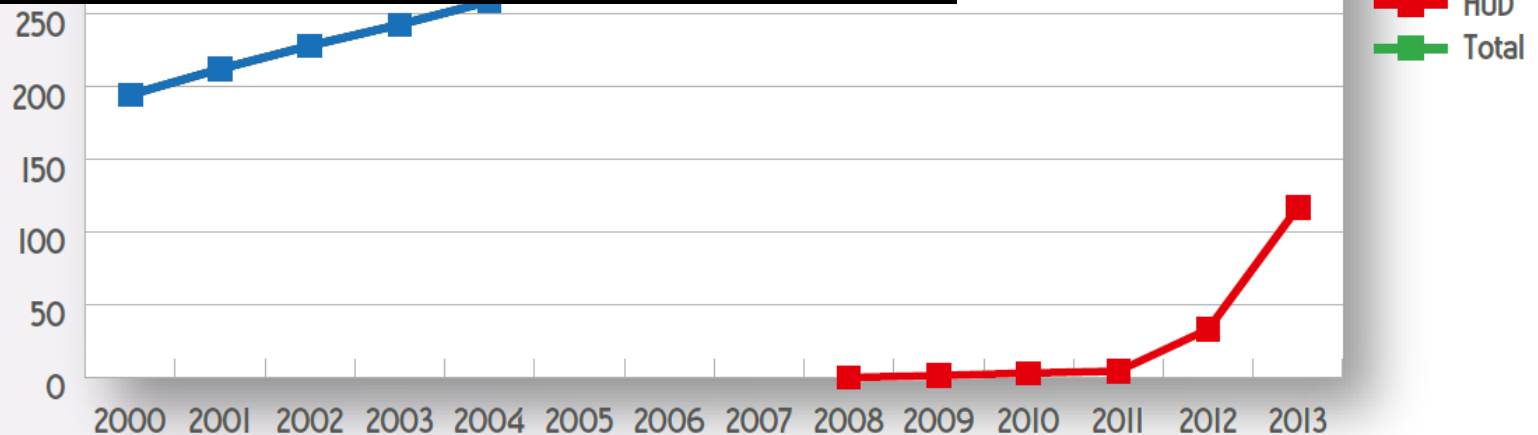
âge moyen utilisateurs AVK = 73.7 ans

âge moyen utilisateurs AOD = 71.3 ans

AVK: sujets > 80 ans = 41 %

AOD: sujets > 80 ans = 30.3 %

nombre de DDJ, données ANSM



AOD

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| | Pradaxa | Xarelto | Eliquis | Lixiana |
| cible | Facteur IIa | Facteur Xa | Facteur Xa | Facteur Xa |
| T max (h) | 0,5-2 | 2-4 | 3-4 | 1-2 |
| T ½ (h) | 12-14 | 11-13 | 12 | 10-14 |
| Élimination rénale | 85 % | 33% | 27% | 35% |
| n prises/j | 2 | 1 | 2 | 1 |
| Interactions médicamenteuses | Inh/Ind Pgp | Inh/Ind Pgp et CYP3A4 | Inh/Ind Pgp et CYP3A4 | Inh/Ind Pgp |

AOD

Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

Pradaxa

Xarelto

Eliquis

Lixiana

cible

Facteur IIa

Facteur Xa

Facteur Xa

Facteur Xa

T max (h)

T ½ (h)

Élimination rénale

n prises/j

Interactions

médicamenteuses

Efficacité Immédiate
Demi-vie ≈ 12 heures
(population de référence)

2

1

2

1

Inh/ind

Pgp

Inh/ind

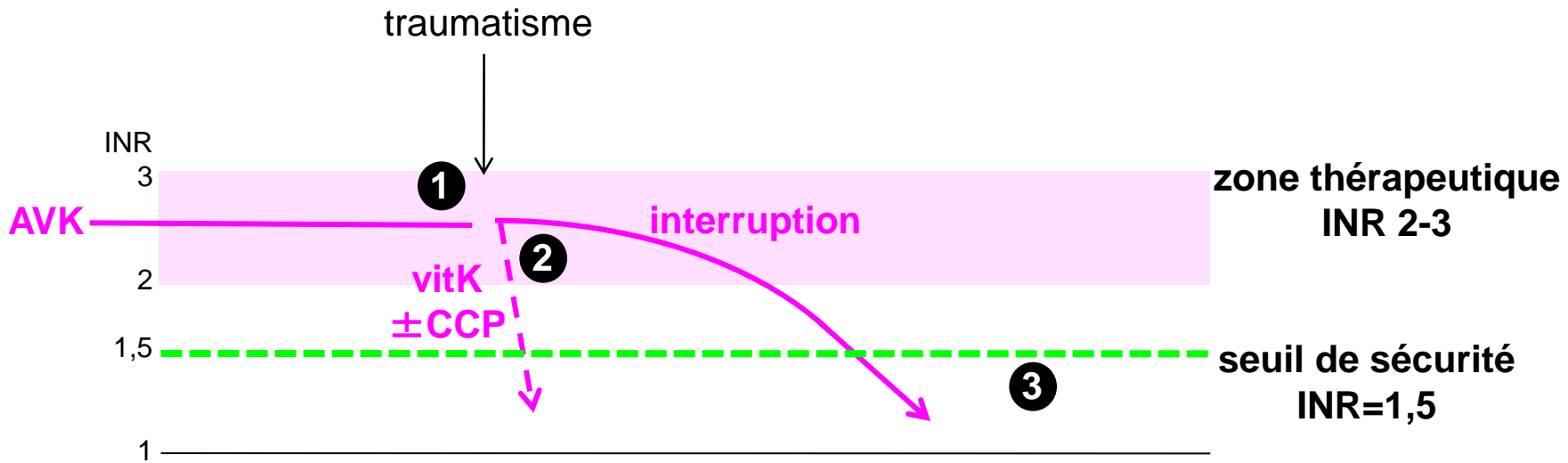
Pgp et CYP3A4

Inh/ind

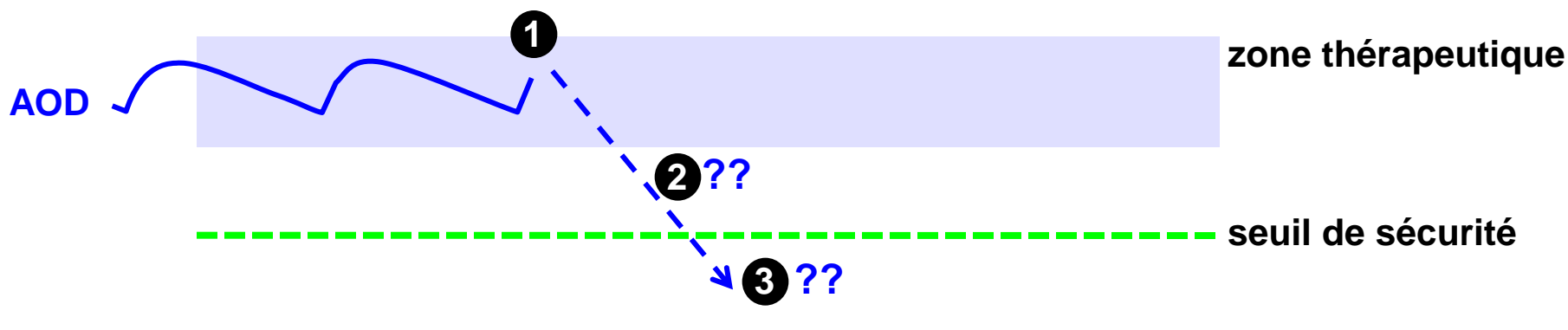
Pgp et CYP3A4

Inh/ind

Pgp



- ❶ niveau d'anticoagulation initiale
- ❷ neutralisation de l'effet anticoagulant
- ❸ seuil de sécurité



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier

RECOMMANDATIONS



Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Association Pédagogique Nationale des Enseignants de Thérapeutique
Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (demandeur et promoteur)
Collège National des Généralistes Enseignants
Société Française d'Anesthésie et Réanimation
Société Française de Cardiologie
Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiaque
Société Française d'Endoscopie Digestive
Société Française de Médecine Interne
Société Française de Médecine d'Urgence
Société Française de Médecine Vasculaire
Société Française de Rhumatologie
Société de Réanimation de Langue Française

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

- Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.
- L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de prise en charge (niveau de preuve 3).
- La formalisation de telles procédures est recommandée.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

- En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

INR \leq 1,5

**En quelques
minutes**

Quels sont les moyens médicamenteux utilisables en cas d'hémorragie grave ?

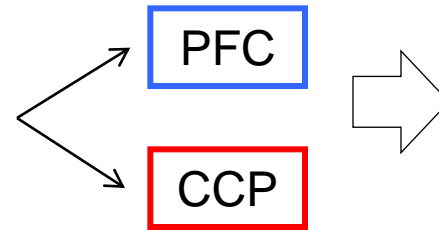
- La vitamine K et les concentrés de complexe prothrombinique sont les moyens médicamenteux les plus appropriés.
- Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding: A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study

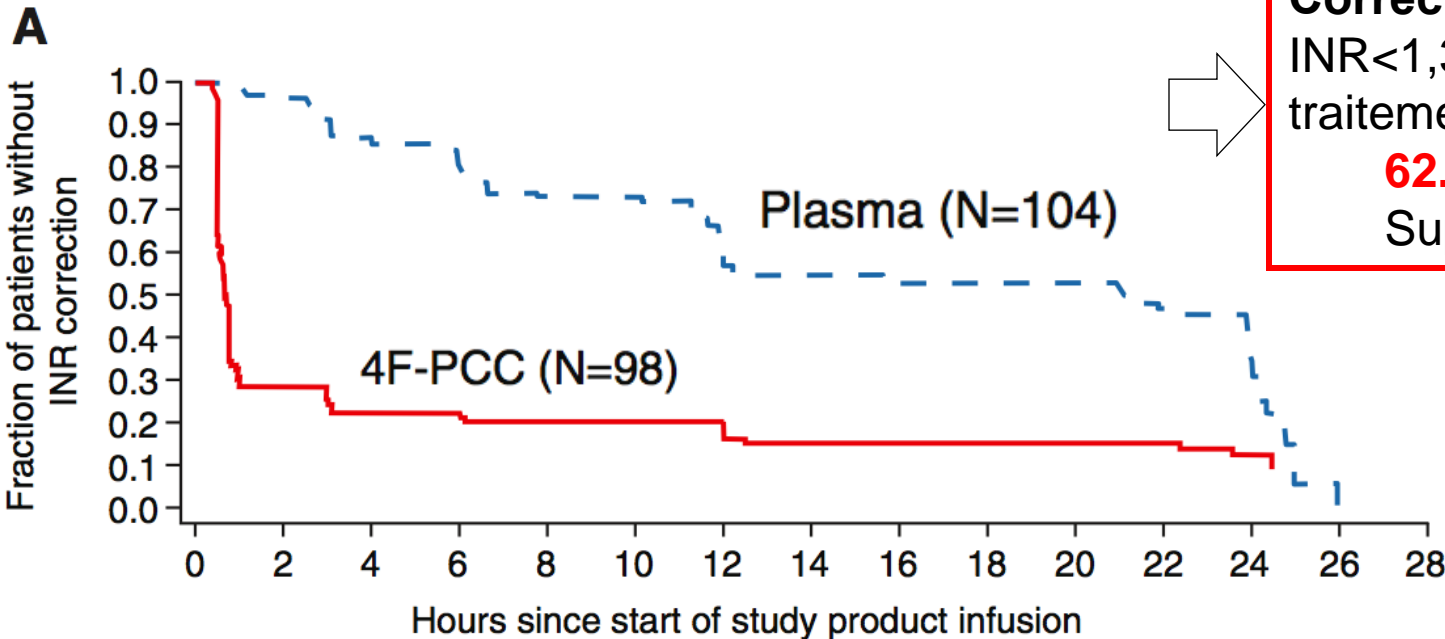
Ravi Sarode, Truman J. Milling, Jr, Majed A. Refaai, Antoinette Mangione, Astrid Schneider, Billie L. Durn and Joshua N. Goldstein

- Etude prospective multicentrique randomisée

- Hémorragie grave associée aux AVK



Efficacité hémostatique
72.4% vs 65.4%
Non infériorité



Correction de l'INR
INR < 1,3 en fin de traitement :
62.2% vs **9.6%**
Supériorité des CCP

Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study)

Karim Tazarourte¹, Bruno Riou², Benjamin Tremey³
and EPAHK study group

Etude observationnelle
822 hémorragies sévères sous AVK
13% de mortalité à J7

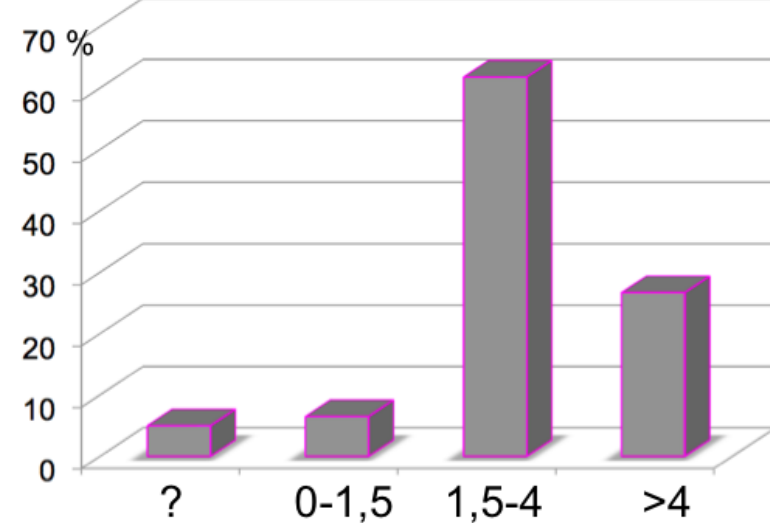
Respect des recommandations

:
CCP >20 UI/kg
Vit K >5mg
<8h après l'admission

Table 2 Multivariable analysis of early (seven-day) mortality

| Variable | All patients (N = 822) | | |
|--------------------------|------------------------|----------------------|--------|
| | N | OR (95% CI) | P |
| Type of hemorrhage | 822 | | |
| "Other"* | 189 | 1.0 | |
| Gastrointestinal | 264 | 0.61 (0.22 to 1.70) | NS |
| Deep-muscle | 107 | 0.51 (0.14 to 1.93) | NS |
| ICH | 262 | 5.05 (1.97 to 12.94) | <0.001 |
| Admission INR | 822 | | |
| ≤1.5 | 45 | 1.0 | |
| No INR | 38 | 0.76 (0.12 to 4.71) | NS |
| >1.5 to 4 | 394 | 1.12 (0.33 to 3.80) | NS |
| >4 | 345 | 1.36 (0.38 to 4.87) | NS |
| VKA reversal | 822 | | |
| Guideline concordant | 313 | 1.0 | 0.011 |
| Not guideline-concordant | 509 | 2.15 (1.20 to 3.88) | |

INR à l'admission



Hémorragies et AOD

Concentrés de complexe prothrombinique et AOD

non activés



Confidex®
250 et 500 UI, poudre et solvant pour une solution injectable
Complexe Prothrombinique humain (CCP)

activés



Factor Eight Inhibitor By-passing Activity

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du VIII

Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

- Efficacité incertaine
- Risque thromboembolique non évalué
- Coût

- Balance bénéfice – risque ?



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention



Hémorragie dans un organe critique
(intracérébral, sous dural aigu, intra-oculaire...)

- 1) FEIBA® 30-50 UI / kg*
- ou
- 2) CCP 50 UI / kg*

- Efficacité incertaine
- Risque thromboembolique non évalué
- Coût

- Balance bénéfique – risque ?

Hémorragie moins grave
concentration de
l'anticoagulant?

Traitement
symptomatique

concentration élevée
Tentative de neutralisation

concentration basse
neutralisation inutile



Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom,

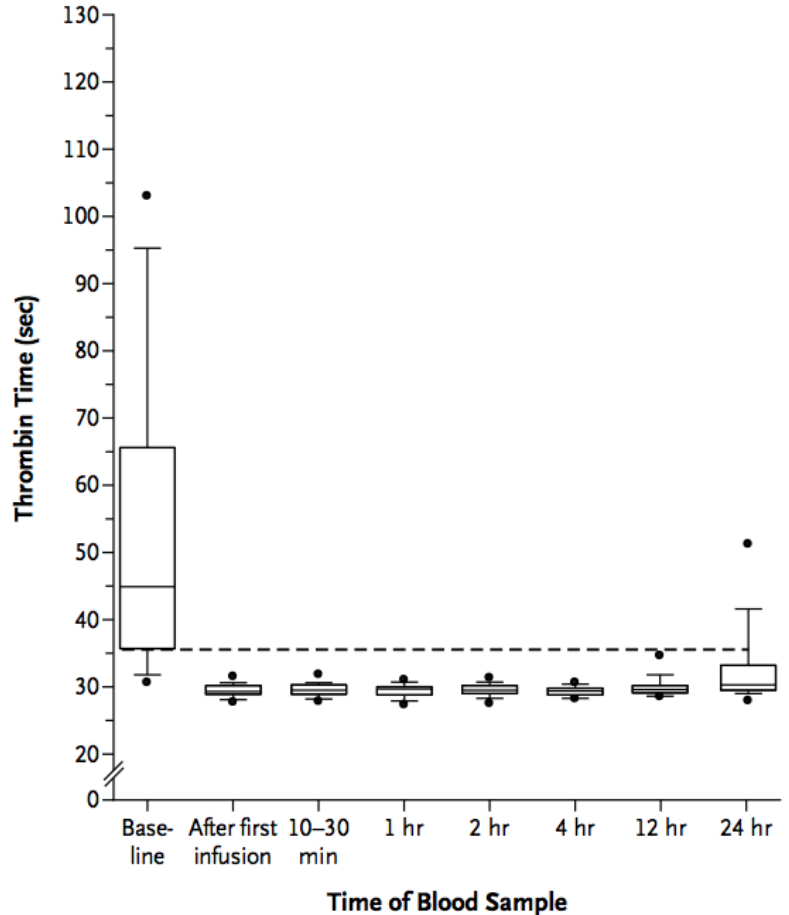
patients
traités par
dabigatran

→ hémorragie grave
→ chirurgie urgente

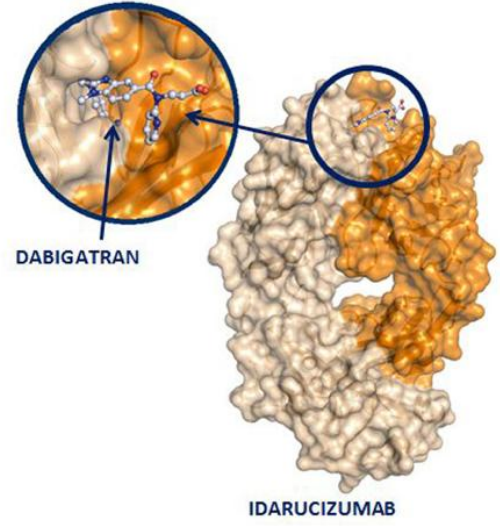
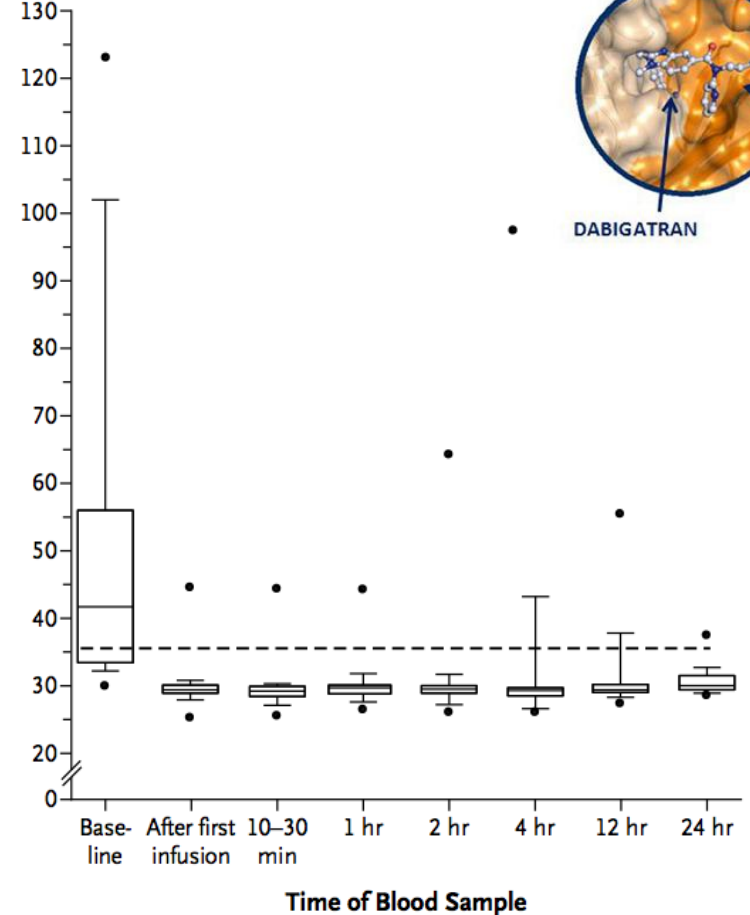
5 g idarucizumab IV

→ Temps
de thrombine
dilué

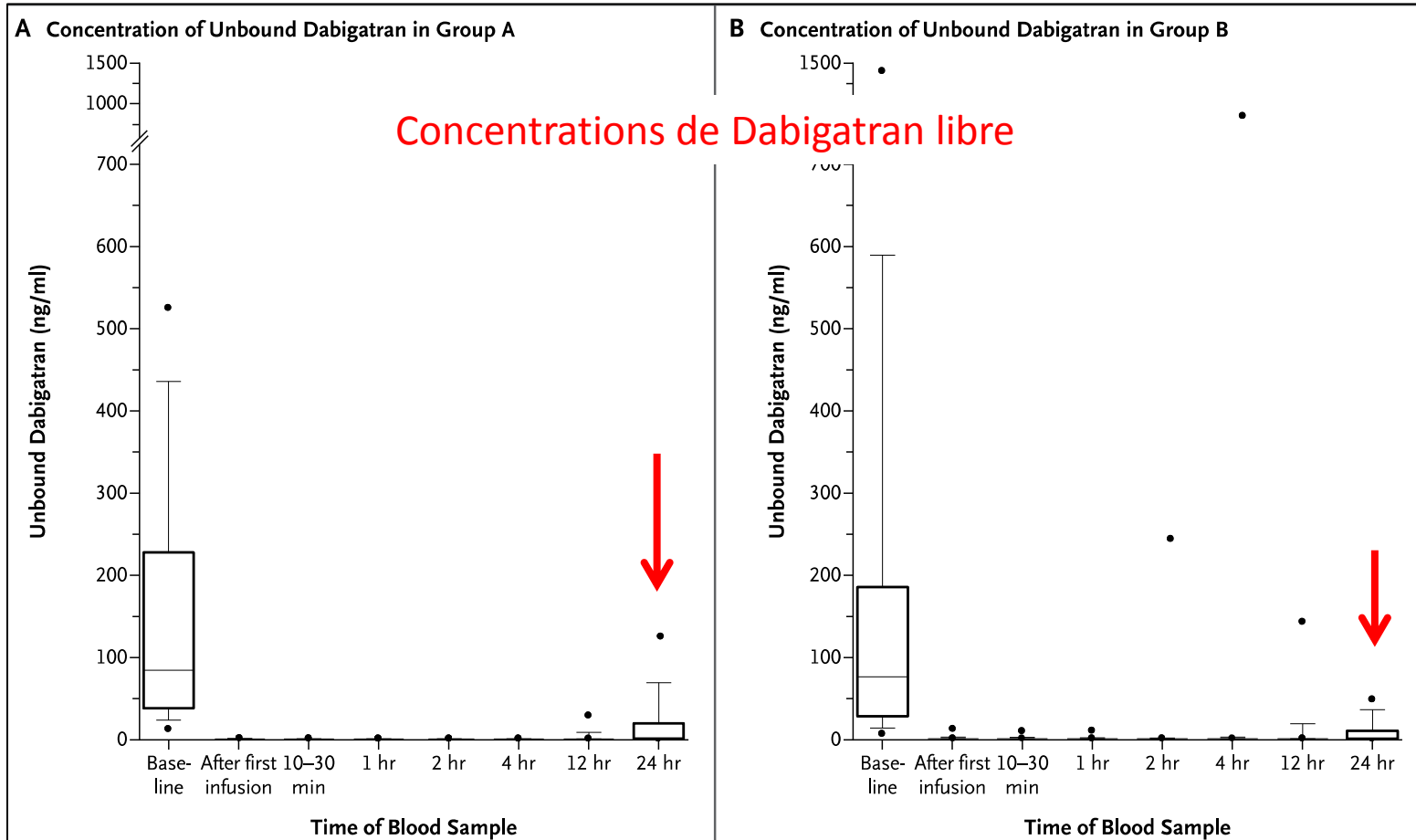
A Dilute Thrombin Time in Group A



Dilute Thrombin Time in Group B



Idarucizumab





| | |
|----------------------------------|---|
| Spécialité pharmaceutique | IDARUCIZUMAB 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion |
| Substance active | Idarucizumab |
| Titulaire | BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE |
| Statut | ATU cohorte octroyée en novembre 2015 Début de l'ATU prévu par le laboratoire : 30 novembre 2015 |
| Indications | <p>Dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, Idarucizumab 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion, l'agent de réversion spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran éxétilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :</p> <p>- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire) • Chirurgie dans un contexte de sepsis • Chirurgie cardiaque • Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique • Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique) • Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne • Polytraumatisme <p>- en cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choc hémorragique • Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique • Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique • Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale • Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire » |

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity



Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D.,

N Engl J Med 2015;373:2413-24.



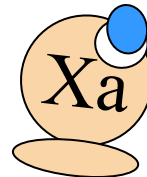
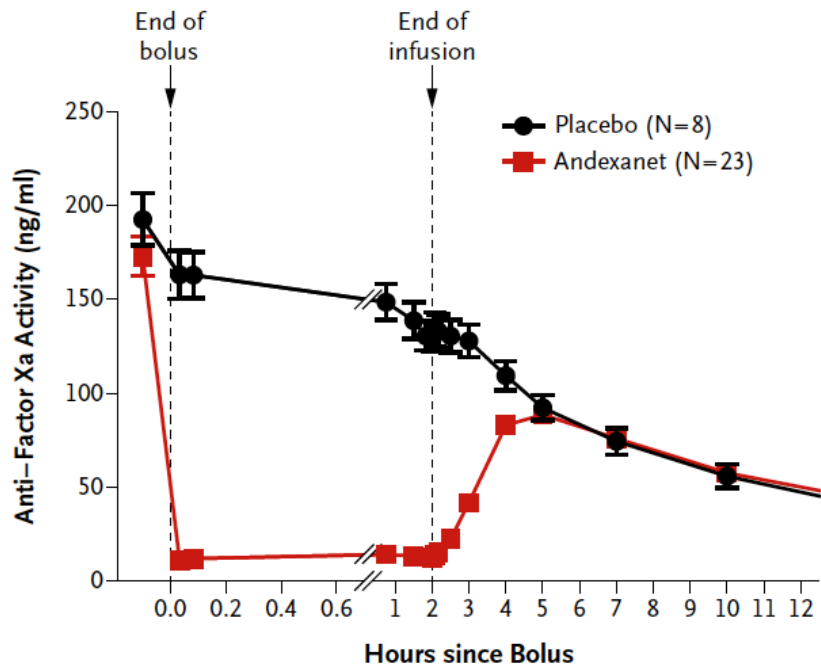
Volontaires traités par Anti-Xa

placebo

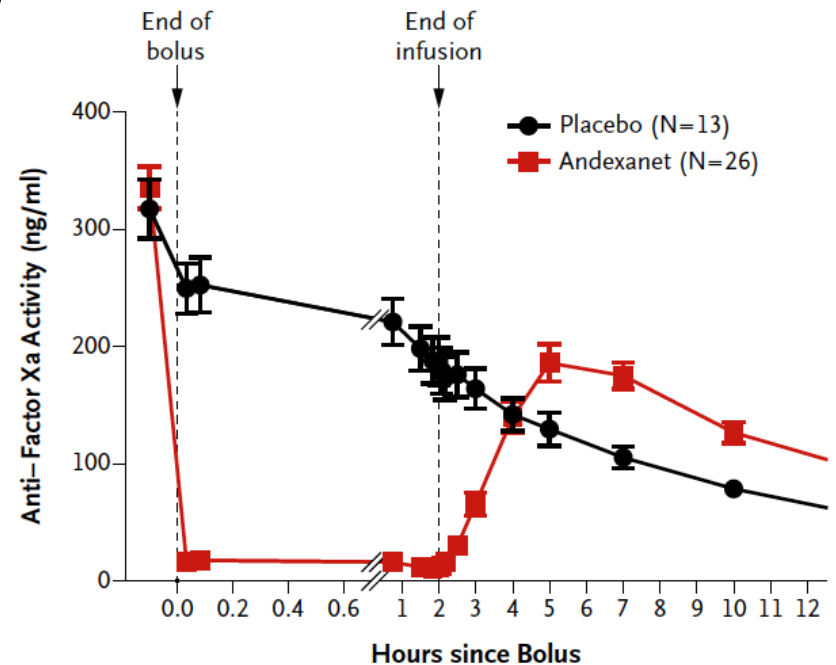
andexanet bolus + IV 2h

Activité anti-Xa

Apixaban 5 mg x 2/j



Rivaroxaban 20 mg/j



Ciraparantag (PER977)

Aripazine

Molécule cationique capable de se lier de façon non covalente aux inhibiteurs du FXa et de la Thrombine, au fondaparinux, aux HBPM

Stade du développement:

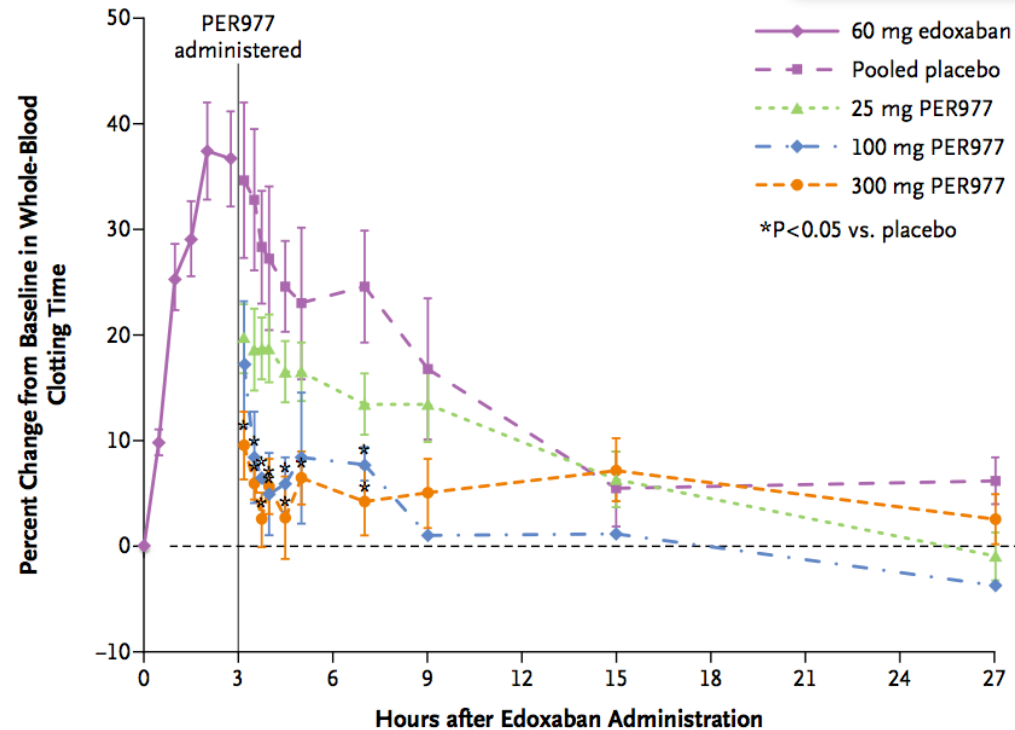
- In vitro: inhibition apixaban, rivaroxaban et enoxaparine
- Réduction du saignement > 90% chez des rats exposés à un surdosage en dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban
- Volontaires sains: normalisation des temps de coagulation (edoxaban) stable au delà de 24 h

Des interrogations: mécanisme d'action

ARIPAZINE-PER977

Petite molécule synthétique cationique
Se lie de façon non-covalente à différents anticoagulants
Antidote universel ?
HNF, HBPM, anti-Xa directs, anti-IIa

Lettre de J. Ansell en 2014
Volontaires sains
Edoxaban
Injection IV de Per977
↘ des Tps de coagulation



Approbation de la FDA pour une poursuite de son développement selon une
procédure accélérée
Mystère....

Critères de décision



Efficacité des agents de réversion sur la réduction des saignements: CCP, CCPa et antidotes

Sécurité des agents de réversion:
Risque thrombotique: CCP et CCPa
Risque immunologique: antidotes

Bénéfice attendu des agents de réversion: patients présentant une hémorragie grave réellement anticoagulés au moment de l'évènement

Disponibilité et coût des agents de réversion

Quelle Stratégie ?

Hospitalisation

Gravité de l'hémorragie ? **définition HAS**

Traitement symptomatique de l'hémorragie et traitement de la cause

**Nom de la molécule, posologie,
nombre de prise par jour, heure de la dernière prise ?**

ClCr (Cockcroft) ?

La molécule est-elle toujours présente?

et si oui est-elle présente à des concentrations thérapeutiques ou supra thérapeutiques → **Dosage de l'AOD ?**

Faut-il envisager une réversion ?

Et si oui avec quels agents?

Dabigatran



Praxbind

Xabans



CCP: 25-50 UI/kg
CCPa (FEIBA): 30-50
UI/kg

**Hémorragie
chez un patient traité par AOD**

→ **Dosage de l'AOD et de la créatinine**

Gravité de l'hémorragie?

Hémorragie non grave

Traitement symptomatique
Pas de réversion

Hémorragie grave

Traitement symptomatique
Discuter charbon activé si prise < 6h

Hémorragie dans un organe critique?
(intra-cérébrale, -spinale, -oculaire...)
Choc hémorragique non contrôlable?

oui

Réversion sans délai

Dabigatran

Idarucizumab 5g (2x2,5 g en 15')

En absence d'idarucizumab :
CCP 50 UI/kg ou FEIBA 30-50UI/kg

Apixaban
Rivaroxaban

- CCP 50 UI/kg
- ou FEIBA 30-50 UI/kg

non

Autre hémorragie grave

□AOD□ < 30 ng/ml : pas de réversion *

Si □AOD□ > 30 ng/ml et si le traitement
symptomatique ne suffit pas, discuter la réversion

Dabigatran

Idarucizumab 5 g (2x2,5 g en 15 min)

En absence d'idarucizumab :
CCP 25-50 UI/kg ou FEIBA 30-50 UI/kg

Apixaban
Rivaroxaban

- CCP 25-50 UI/kg
- ou FEIBA 30-50 UI/kg

Propositions non validées

SPORT ET HEMOPHILIE

ANTICOAGULANTS: quelques conseils

La pratique : régulière

L'entraînement : essentiel

L'échauffement: suffisant

le stretching: jamais oublié

Le matériel: adapté

L'encadrement: spécialisé

Le plaisir: indispensable

~~SPORT ET HEMOPHILIE~~

ANTICOAGULANTS: conditions préalables

- **Bilan initial**
 - Type et fréquence des accidents hémorragiques
 - Bilan ostéo-articulaire complet
 - Situation de l'hémophile vis à vis de ses traitements
- **Choix du sport**
 - Dépend des souhaits de l'hémophile, de sa motivation et du bilan initial
 - Etablir des niveaux de risque pour chaque sport et à l'intérieur de chaque sport pour chaque type d'activité
- **Délimiter le domaine d'application**
 - Distinguer pratique du sport et compétition +++

Examples

Sports à haut risque

- Tous contre-indiqués

Les sports de vitesse ✓

Les sports de contact ✓

Les sport à risque de chute ✓

Sports aquatiques

Natation ✓

Water polo ✓ (sauf goal)

Plongée libre ✓

Plongée bouteille ✓

Plongeurs ✓

Sports cyclistes

VTC ✓

VTT ✓

micro-traumatismes répétées
risque de traumatismes

Sports d'échanges de balles

Ping-pong ✓

Tennis ✓

Badminton ✓

Squash ✓

Sports de glisse

Planche à voile, surf ✓

Rafting avec protection ✓

Ski ✓ ou ✓

matériel, encadrement

éviter vitesse et privilégier skis de fond et randonnées

1,2,3... prêt : Merci!