



PERLES 2018 EN MÉDECINE VASCULAIRE

VINCENT BERGERON MD FRCPC
30 NOVEMBRE 2018

CONFLITS D'INTÉRÊTS

- CONFÉRENCIER: Pfizer, BMS
- MODÉRATEUR, CONSULTATION: AstraZeneca

OBJECTIFS

- Citer les résultats d'études pertinentes en médecine vasculaire en 2018
- Intégrer dans sa pratique de nouvelles approches thérapeutiques fondées sur des données récemment publiées
- Critiquer les études récentes en médecine vasculaire

PLAN

- EPCAT-II
 - MANAGE
 - Yang Hu et coll.
 - DECLARE-TIMI 58
 - REDUCE-IT
- Critères d'inclusion
 - Intérêt scientifique
 - Impact sur la pratique
 - Éviter chevauchement
 - Préférence personnelle

FÉVRIER



EPCAT II

NEJM 2018; 378: 699-707

AAS vs RIVAROXABAN

- Non-infériorité, multicentrique (universitaires), canadienne, contrôlée, double aveugle, répartition aléatoire, 3400 patients entre janvier 2013 et avril 2016
- PTH (52%) ou PTG (48%)
- **Exclusions:** fracture < 3 mois ou cancer métastatique
- Financée par *Canadian Institutes of Health Research*
 - Aucune implication de l'industrie
- **AVANT** répartition aléatoire:
 - **Rivaroxaban 10 mg die**
 - au plus tôt 6h après fermeture plaie ou
 - au plus tard le lendemain de la chirurgie
 - jusqu'au jour **post-op #5** inclusivement
- **APRÈS** répartition aléatoire:
 - **Rivaroxaban 10 mg** versus **AAS 81 mg**

EPCAT II – critères d'évaluation

NEJM 2018; 378: 699-707

- Efficacité primaire à 90 jours
 - TVP poplitée ou plus **proximale symptomatique**
 - Embolie pulmonaire
- Innocuité primaire à 90 jours
 - Saignements majeurs ou
 - Non majeurs d'importance clinique

EPCAT II – population

NEJM 2018; 378: 699-707

Âge moyen	62 ans	
Femmes	52%	
ATCD TVP	2%	
Cancer	2%	
Procédure primaire (PAS révision)	90%	
Anesthésie régionale	70%	
Durée séjour hôpital	3-4 jours	
Déjà sous AAS	PTH 20%	PTG 30%

EPCAT II – résultats

NEJM 2018; 378: 699-707

	AAS	Rivaroxaban	p
TVP-EP à 90 jours	0,64%	0,70%	< 0,001 (NI)
Saignement majeur	0,47%	0,29%	0,42
Saignement majeur ou CRNM	1,29%	0,99%	0,43

	Riva	AAS		Riva	AAS	
	PTH			PTG		
Efficacité	0,55%	0,44%	p = 1,00	0,86%	0,87%	p = 1,00
Innocuité	0,78%	1,22%	p = 0,48	1,23%	1,37%	p = 0,83

	AAS long terme			Pas AAS long terme		
Efficacité	0,70%	0,70%	p = 1,00	0,70%	0,62%	p = 1,00
Innocuité	1,17%	1,88%	P = 0,42	0,93%	1,09%	p = 0,70

EPCAT II – conclusion

NEJM 2018; 378: 699-707

- traitement Rivaroxaban 10 mg par jour pour 5 jours
- Risques hémorragiques équivalents voire numériquement augmentés avec AAS
- Groupes à haut risque peu représentés:
 - Obésité, thrombophilie, histoire familiale, ATCD TVP (2%), cancer (2%)

JUIN



MANAGE

Lancet 2018; 391: 2325-34

DABIGATRAN vs PLACEBO

- Multicentrique, internationale, contrôlée, aveugle, contre placebo, factorielle (omeprazole), répartition aléatoire, 1700 patients entre janvier 2013 et juillet 2017
- < 35 jours après une insulte myocardique post-opératoire d'une chirurgie avec au moins une nuit à l'hôpital
- **Exclusions:** troubles coagulation ou histoire hémorragique, indication d'anticoagulation thérapeutique ou prophylactique, DFG < 35 mL/min
- **Financée** par *Boehringer Ingelheim* et *Institut de recherche en santé du Canada*
 - Étude initiée par des investigateurs académiques
 - Implication devis de l'étude mais pas la collecte et l'analyse des données
- **Intervention:** Dabigatran 110 mg BID pour maximum 2 ans

MANAGE – protocole

Lancet 2018; 391: 2325-34

- Modifications protocole AVANT de connaître les groupes d'assignation
 - Population cible initiale de 3200 réduite à 1700 (COMPASS)
 - Ajout de paramètres d'évaluation au composite primaire:
 - Amputations
 - Thromboses veineuses profondes proximales
- Insulte cardiaque après chirurgie non cardiaque (MINS)
 - Élévation troponine et
 - Signes ou symptômes ischémiques ou
 - Changements électriques ou
 - Nouvelles anomalies cardiaques sur étude non effractive
 - Élévation troponine sans cause non-ischémique

MANAGE – paramètres d'évaluation

Lancet 2018; 391: 2325-34

- Paramètre d'**évaluation primaire** combiné: complications vasculaires majeures
 - Mortalité vasculaire
 - Infarctus non fatals
 - AVCs non hémorragiques
 - Thromboses artérielles périphériques
 - Amputations
 - Événements thromboemboliques veineux symptomatiques
- Paramètre de **sécurité primaire** combiné:
 - Saignements menaçant la vie
 - Saignements majeurs
 - 40 g/L, 3 culots < 24 heures, embolisation, réparation vasculaire, « paquetage » nasal, intraspinal, compartiment musculaire, rétropéritoine, péricardique, intraoculaire.
 - Saignements dans un organe critique (cerveau, spinal, œil, rétropéritoine, péricarde)

MANAGE – population

Lancet 2018; 391: 2325-34

Âge moyen	70 ans
Femmes	48%
Chirurgies	
• Orthopédiques	38%
• Générales	29%
• Vasculaires	14%
• Urologiques/gynécologiques	9%
Définition de l'insulte myocardique	
• Infarctus myocarde (définition universelle)	20%
• Élévation troponine et signes ou symptômes	9%
" " et changements électriques	11%
ischémiques	3%
" " et anomalie nouvelle imagerie	57% *
" " sans cause non ischémique	
AAS durant le suivi	74%

MANAGE – résultats

Lancet 2018; 391: 2325-34

Suivi moyen	16 mois
Arrêt médication étude	43-46%
• Durée médiane	41 à 80 jours
Troponine maximale médiane	82 ng/L
Type troponine:	
• Troponine I haute sensibilité	37%
• Troponine I standard	30%
• Troponine T haute sensibilité	29%
DFG médian	75-79 mL/min

MANAGE – résultats (efficacité)

Lancet 2018; 391: 2325-34

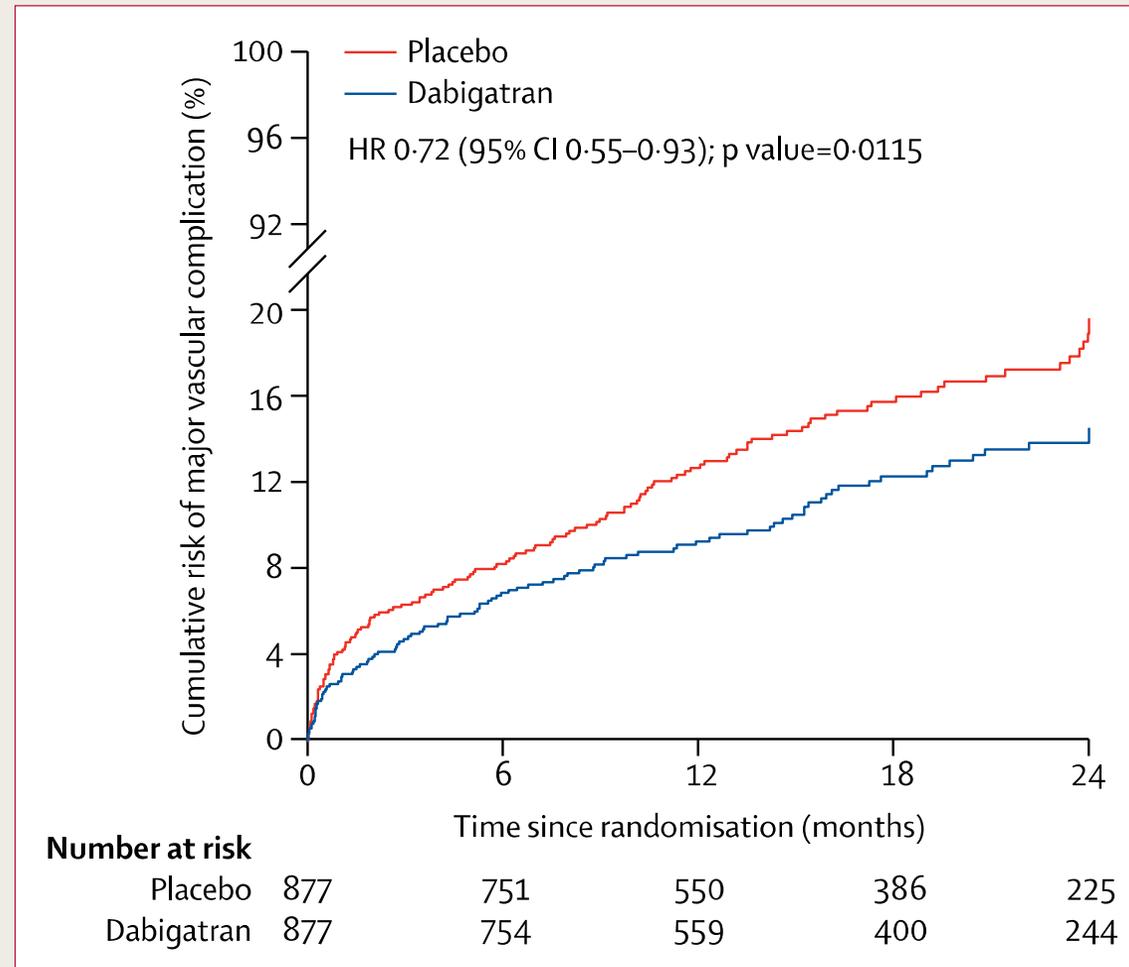
	Dabigatran (n=877)	Placebo (n=877)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary efficacy outcome				
Composite of vascular mortality and non-fatal myocardial infarction, non-haemorrhagic stroke, peripheral arterial thrombosis, amputation, and symptomatic venous thromboembolism	97 (11%)	133 (15%)	0.72 (0.55–0.93)	0.0115
Secondary efficacy outcomes				
Vascular mortality	52 (6%)	64 (7%)	0.80 (0.56–1.16)	..
All-cause mortality	100 (11%)	110 (13%)	0.90 (0.69–1.18)	..
Myocardial infarction	35 (4%)	43 (5%)	0.80 (0.51–1.26)	..
Cardiac revascularisation procedure	32 (4%)	21 (2%)	1.53 (0.88–2.65)	..
Non-haemorrhagic stroke	2 (<1%)	10 (1%)	0.20 (0.04–0.90)	..
Peripheral arterial thrombosis	0	4 (<1%)
Amputation	18 (2%)	26 (3%)	0.70 (0.38–1.27)	..
Symptomatic venous thromboembolism	8 (1%)	17 (2%)	0.47 (0.20–1.08)	..
Readmission to hospital for vascular reasons	113 (13%)	130 (15%)	0.86 (0.67–1.11)	..

Data are n (%) unless otherwise indicated.

Table 2: Efficacy outcomes

MANAGE – résultats (efficacité)

Lancet 2018; 391: 2325-34



MANAGE – résultats (sécurité)

Lancet 2018; 391: 2325-34

	Dabigatran (n=877)	Placebo (n=877)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary safety outcome				
Composite of life-threatening, major, and critical organ bleeding	29 (3%)	31 (4%)	0.92 (0.55–1.53)	0.78
Secondary safety outcomes				
Life-threatening bleeding	9 (1%)	8 (1%)	1.11 (0.43–2.88)	..
Major bleeding	21 (2%)	25 (3%)	0.83 (0.46–1.48)	..
Critical organ bleeding	5 (1%)	10 (1%)	0.49 (0.17–1.43)	..
Intracranial bleeding	4 (<1%)	3 (<1%)	1.32 (0.30–5.90)	..
Haemorrhagic stroke	2 (<1%)	2 (<1%)	0.08 (0.14–6.06)	..
Clinically significant lower gastrointestinal bleeding	15 (2%)	6 (1%)	2.50 (0.97–6.44)	..
Clinically non-significant lower gastrointestinal bleeding	33 (4%)	7 (1%)	4.77 (2.11–10.80)	..
Minor bleeding	134 (15%)	84 (10%)	1.64 (1.25–2.15)	..
Fracture	39 (4%)	28 (3%)	1.38 (0.85–2.24)	..
Dyspepsia	129 (15%)	98 (11%)	1.33 (1.02–1.73)	..

Data are n (%) unless otherwise indicated.

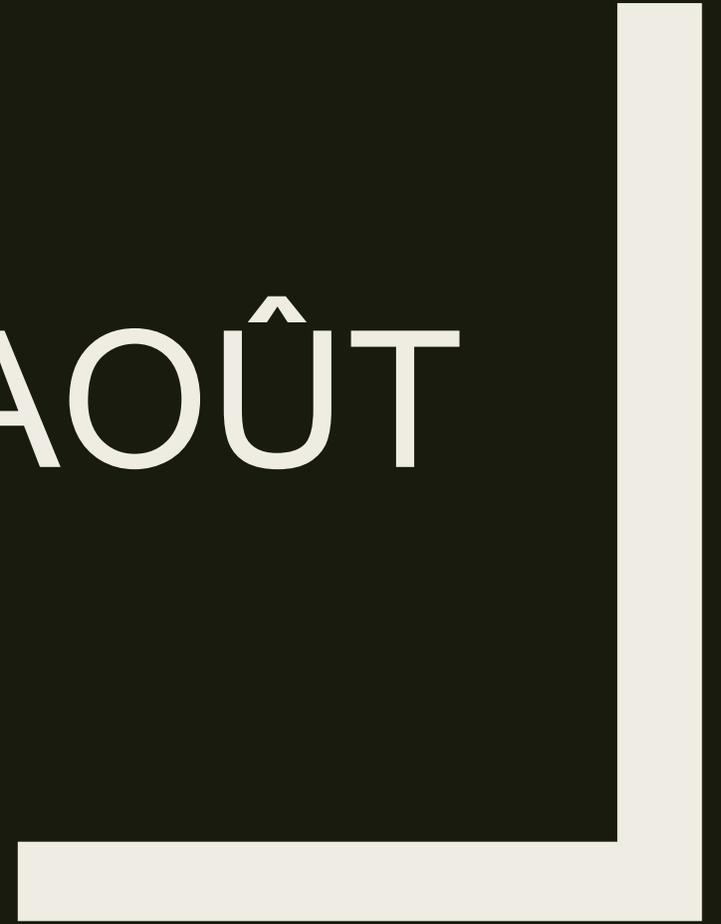
Table 3: Safety outcomes

MANAGE – conclusion

Lancet 2018; 391: 2325-34

- Événement très **fréquent** et **morbide** à long terme (15% événement groupe placebo)
 - Risque d'événement sous-estimé dans MANAGE
- **Première étude d'intervention** par un groupe de recherche avec expertise
- Bénéfice impressionnant: **validité externe** à confirmer
 - Patients hautement sélectionnés (29%)
 - Recrutement difficile < 5 patients / site / année
- Risque hémorragique neutre mais **critères exigeants**
- Mesure de troponine post-op selon les **lignes directrices**: patients à haut risque
 - Élévation troponine **présumée** ischémique chez **57%**
 - Pas de mesure de troponine préopératoire
- Changements au protocole en cours d'étude

AOÛT



Yang Hu et coll.

NEJM 2018;379:623-32

Diabète et mortalité selon le status tabagique et le gain de poids

- Observationnelle, NHS (1984), NHS II (1991), HPFS (1998)
- Groupes de Boston et Chine
- Questionnaires chaque 2 ans
- Status tabagique
 - Fumeurs
 - Arrêt transitoire < 2 ans
 - Arrêt récent 2 à 6 ans
 - Arrêt long terme > 6 ans
 - Jamais tabac

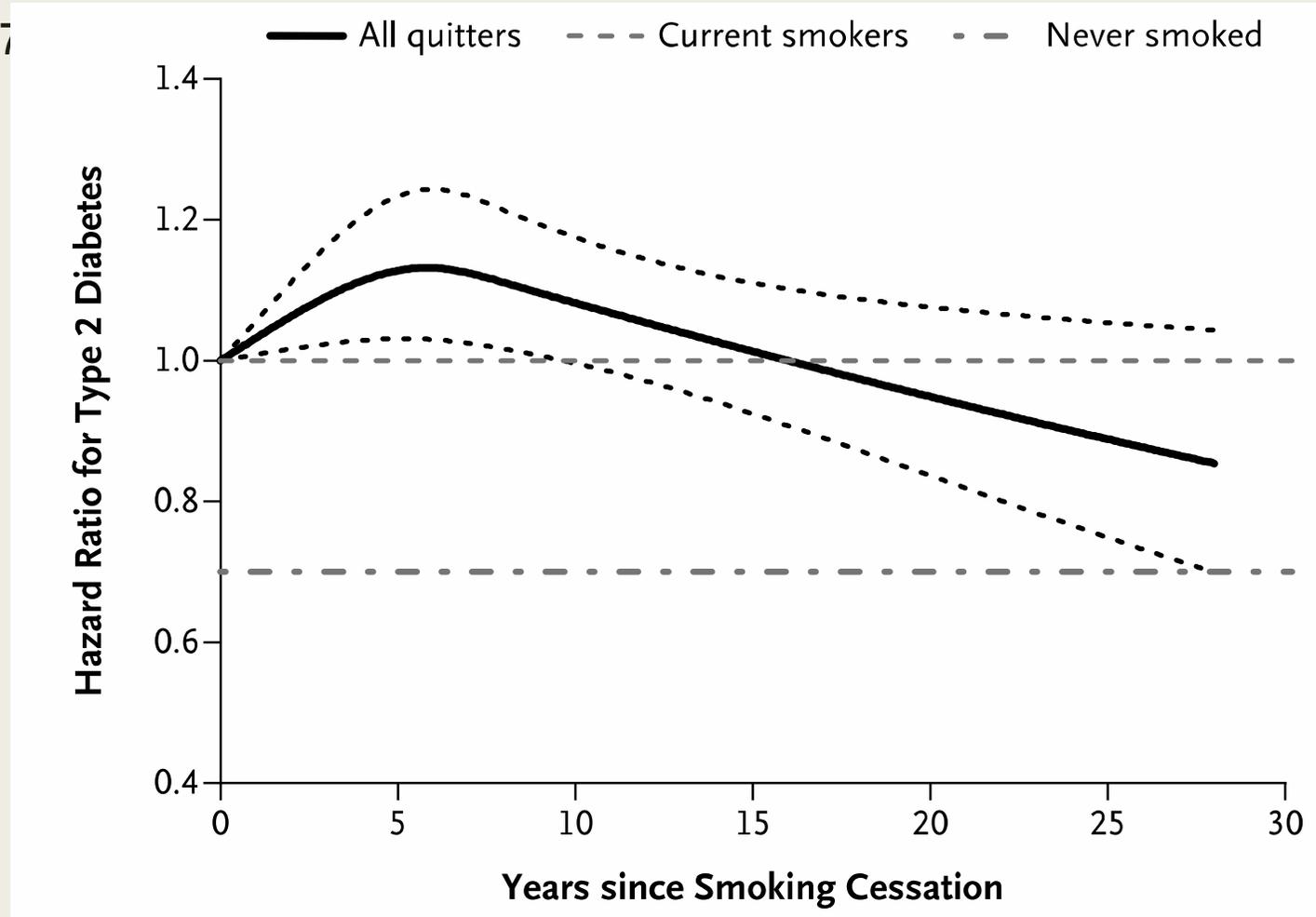
Yang Hu et coll.

NEJM 2018;379:623-32

- Changement de poids dans les 6 ans suivant arrêt tabagique
 - Après 6 ans: variation poids similaire à jamais tabac
 - Catégories:
 - Pas de gain de poids ou perte de poids 27%
 - Gain 0,1 – 5 kg 37%
 - Gain 5,1 – 10 kg 21%
 - Gain > 10 kg 15%

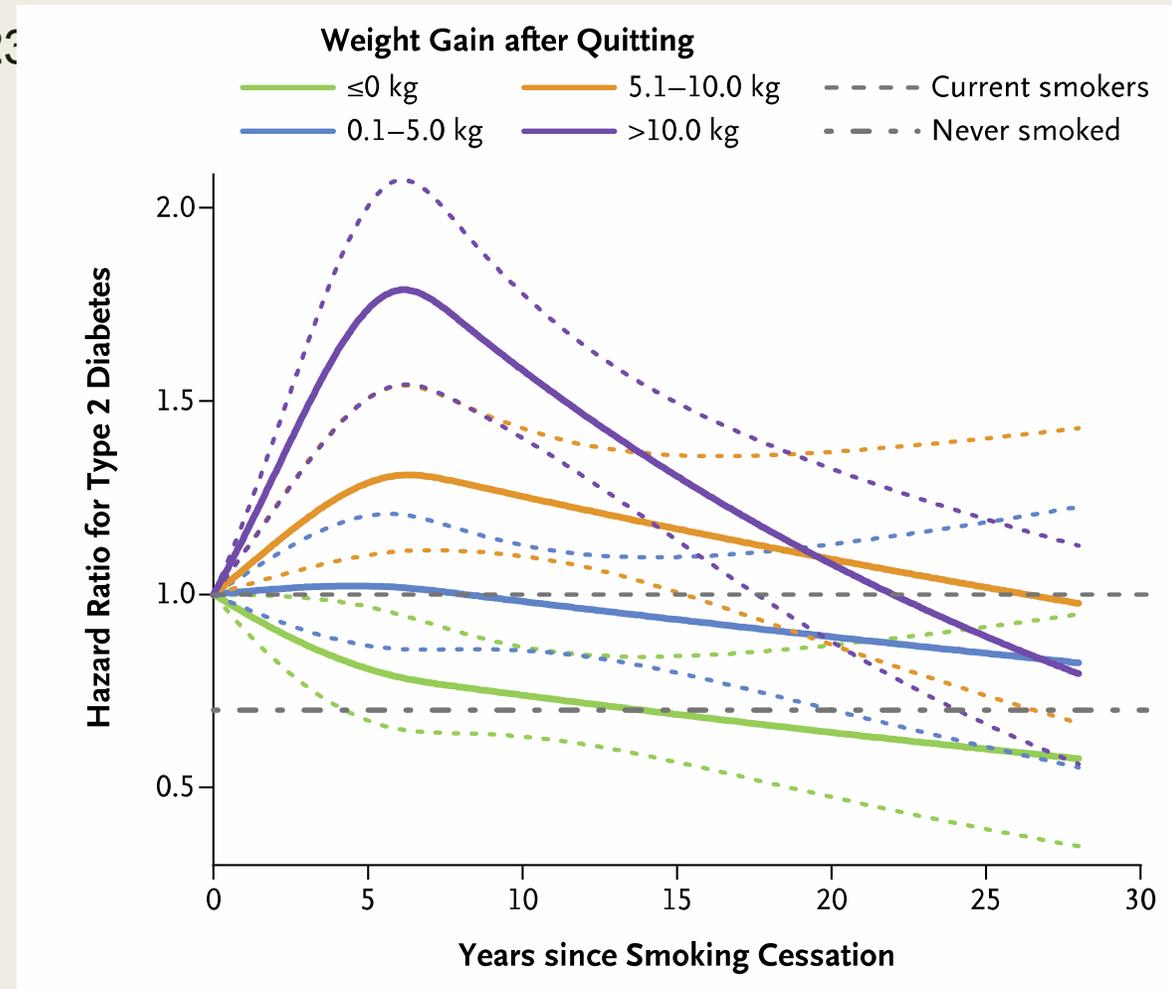
Yang Hu et coll. – arrêt tabagique et DB

NEJM 2018;37



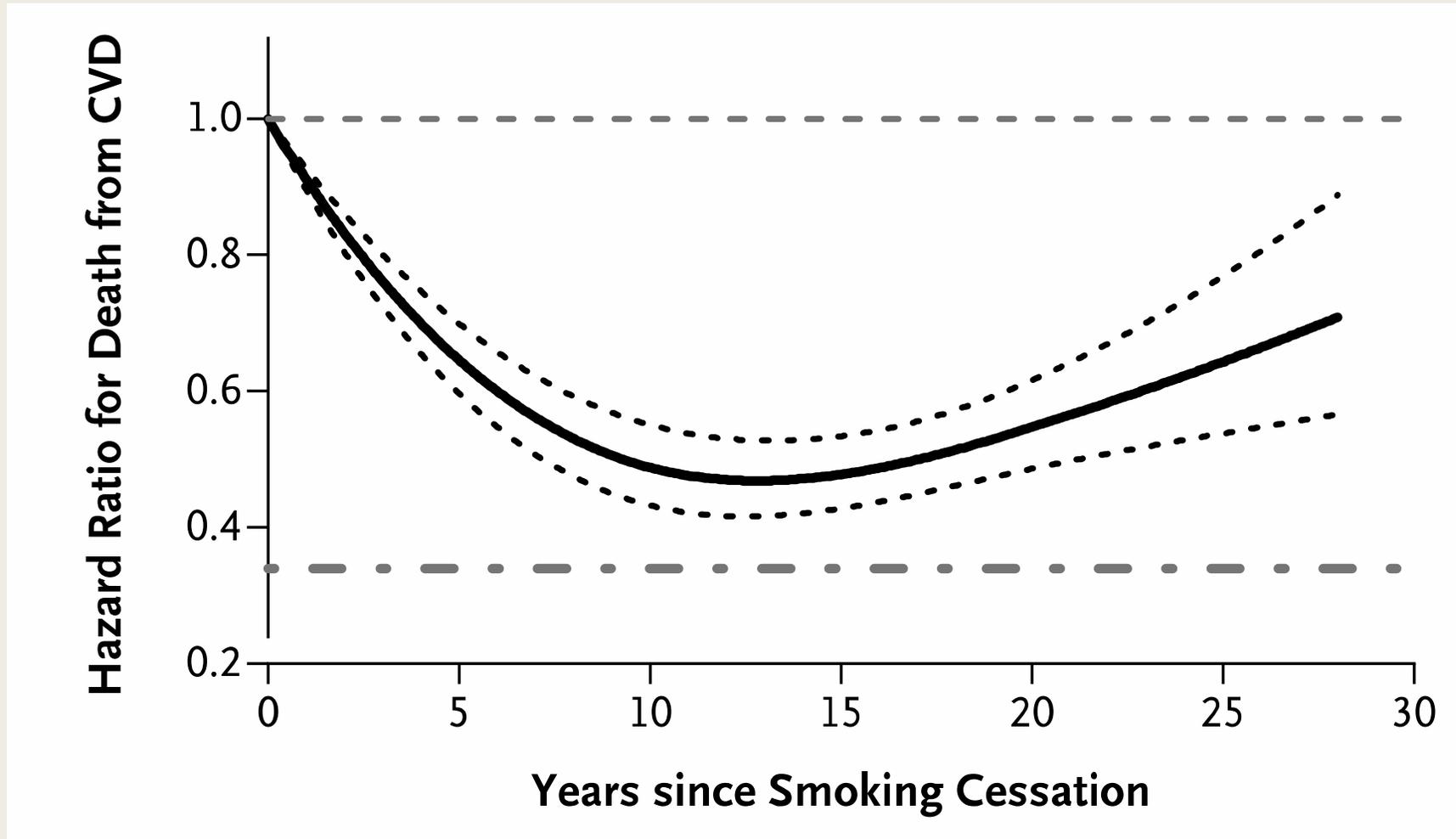
Arrêt tabagique et DB selon gain de poids

NEJM 2018;379:623



Arrêt tabagique et mortalité CV

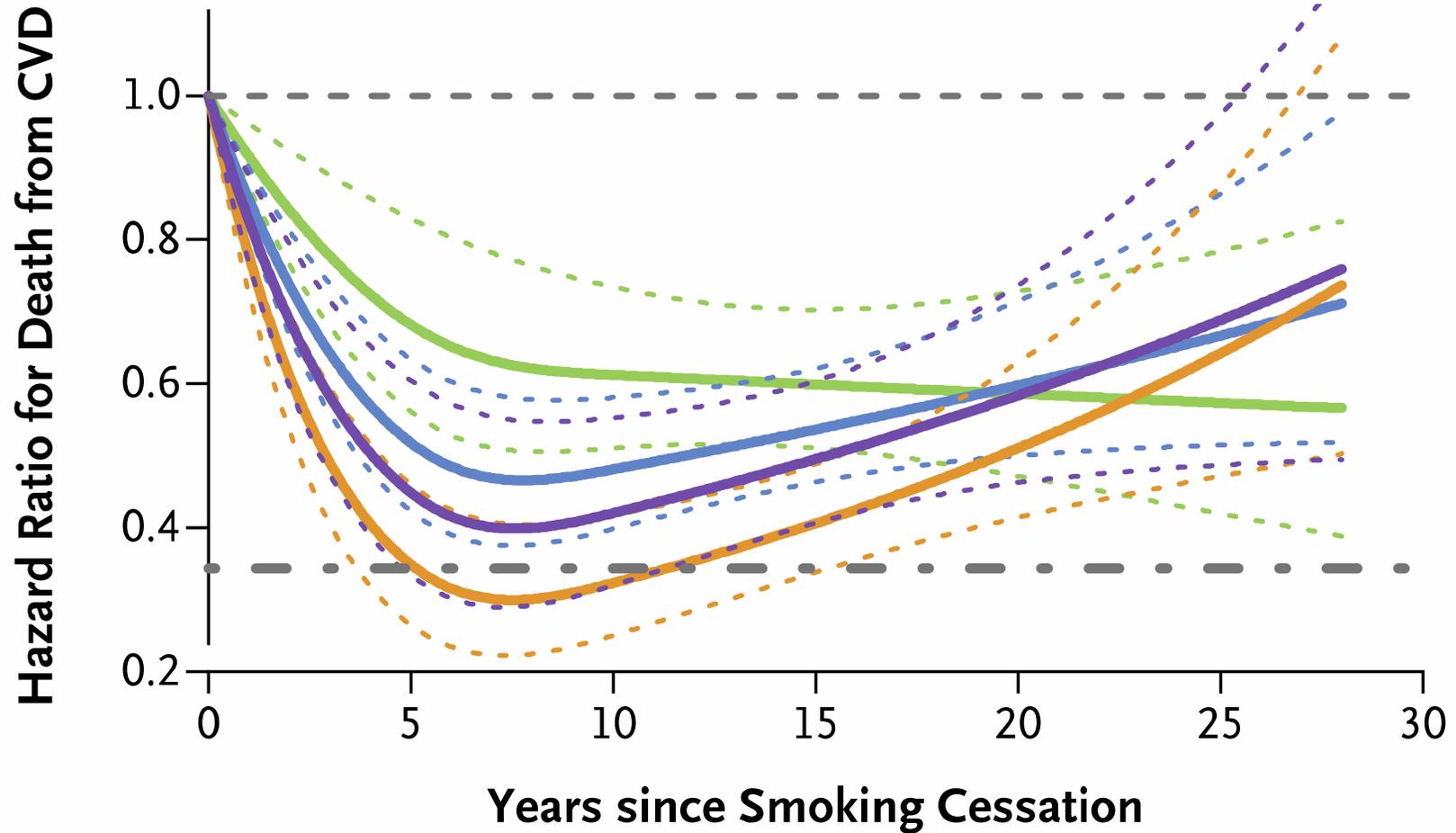
NEJM 2018;379:623-32



Arrêt tabagique et mortalité CV

NEJM 2018;379:623-32

Weight Gain after Quitting:
 ≤0 kg 5.1–10.0 kg
 0.1–5.0 kg >10.0 kg



Yang Hu et coll. – conclusion

NEJM 2018;379:623-32

- 73% des patients présentent gain poids après arrêt tabagique
- Le gain de poids est associé à une augmentation du risque de diabète
 - Pic 5-10 ans
- Le bénéfice de l'arrêt tabagique sur la survie est maximal après 10-15 ans
- Gain de poids extrême pourrait annuler le bénéfice de l'arrêt tabagique (> 18 kg)

NOVEMBRE



DECLARE-TIMI 58

NEJM sous presse

DAPAGLIFLOZINE vs PLACEBO

- Non infériorité, multicentrique, internationale, contrôlée, double aveugle, répartition aléatoire, 17000 patients entre novembre 2012 et novembre 2015.
- Diabétiques type II de plus de 40 ans
 - Maladie cardiovasculaire vasculaire établie
 - Homme 55 ans ou femme 60 ans avec facteurs risque CV
 - Dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme
- **Exclusions:** DFGe < 60 mL/min, A1c < 0,065 ou > 0,12, événements CV < 2 mois, iSGLT-2, TZD, stéroïdes, etc.
- Conçue par un groupe d'institutions incluant **AstraZeneca**
- Pré-répartition 4 à 8 semaines
 - Dapagliflozine 10 mg par jour

DECLARE-TIMI 58 – critères d'évaluation

NEJM sous presse

- Analyse séquentielle hiérarchique:
 - **Non infériorité** pour les MACE
 - **Supériorité** pour deux critères d'évaluation primaire de l'efficacité
 - Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque
 - MACE
 - **Supériorité** d'un critère combiné rénal:
 - diminution DFGe 40% à < 60 mL/min
 - ESRD
 - Décès de cause rénale ou cardiovasculaire

DECLARE-TIMI 58 – population

NEJM sous presse

Âge moyen	64 ans
Femmes	37%
IMC	32 kg/m ²
HbA1c	8,3%
Caucasiens	79%
Asiatiques	13%
Événement qualifiant	
• ATCD cardiovasculaire	40%
• Facteurs de risque	60%
ATCDs	
• PAD	6%
• MCAS	33%
• AVC	7%
• Défaillance	10%

DECLARE-TIMI 58 – population (suite)

Traitement prescrit du **diabète**

• Insuline	41%
• Metformin	82%
• Sulfonylurée	42%
• iDPP-4	17%
• aGLP-1	4%

Traitement **facteurs de risque CV**

• Antiplaquettaires	61%
• ACEi ou ARB	81%
• Bêta-bloqueur	52%
• Statine ou Ezetimibe	75%
• Diurétique	40%

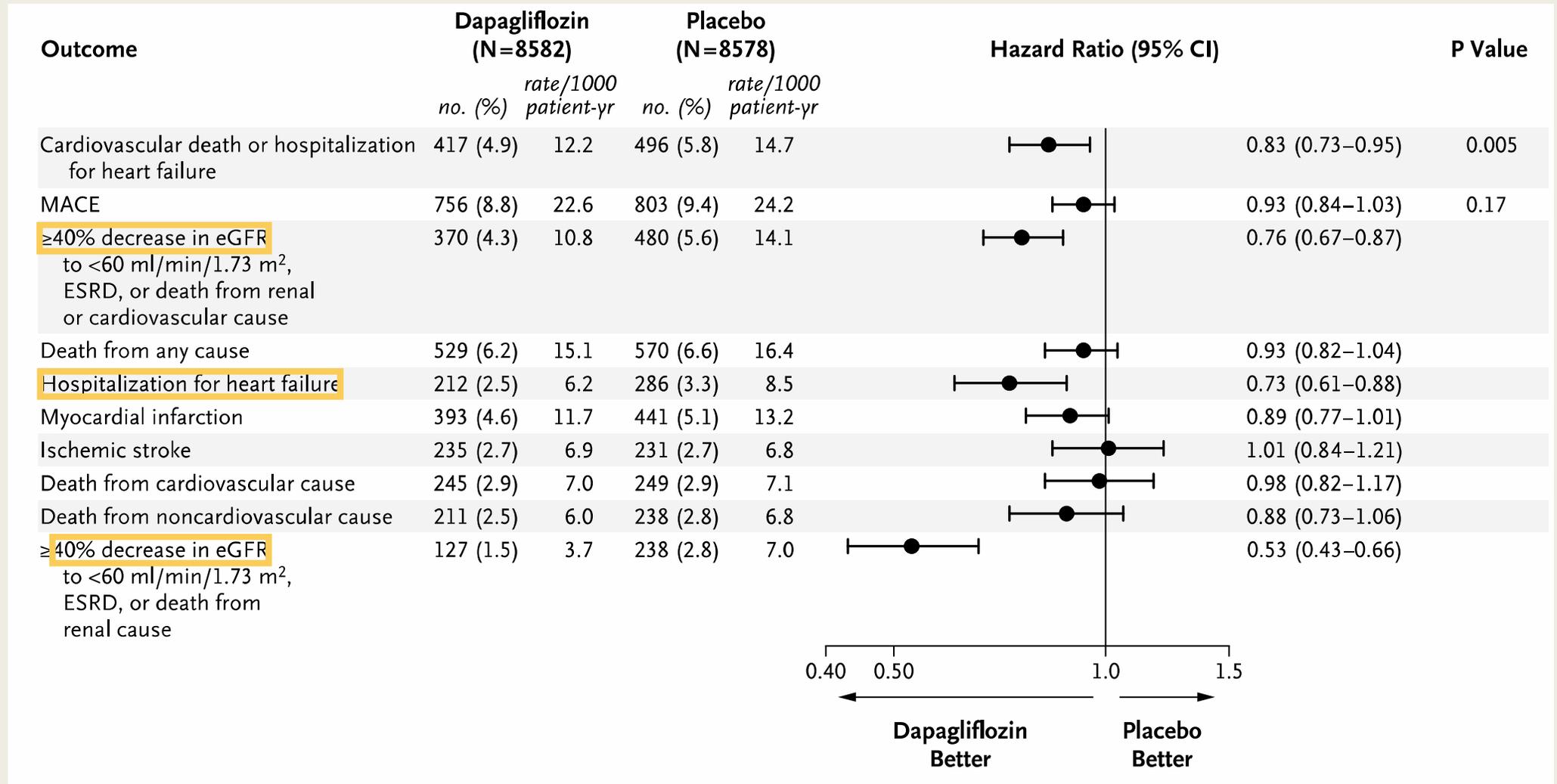
DECLARE-TIMI 58 – résultats

NEJM sous presse

	Dapagliflozine	placebo
HbA1c	7,9%	8,1%
Poids	87 kg	89 kg
Systolique	132 mmHg	135 mmHg

DECLARE-TIMI 58 – résultats

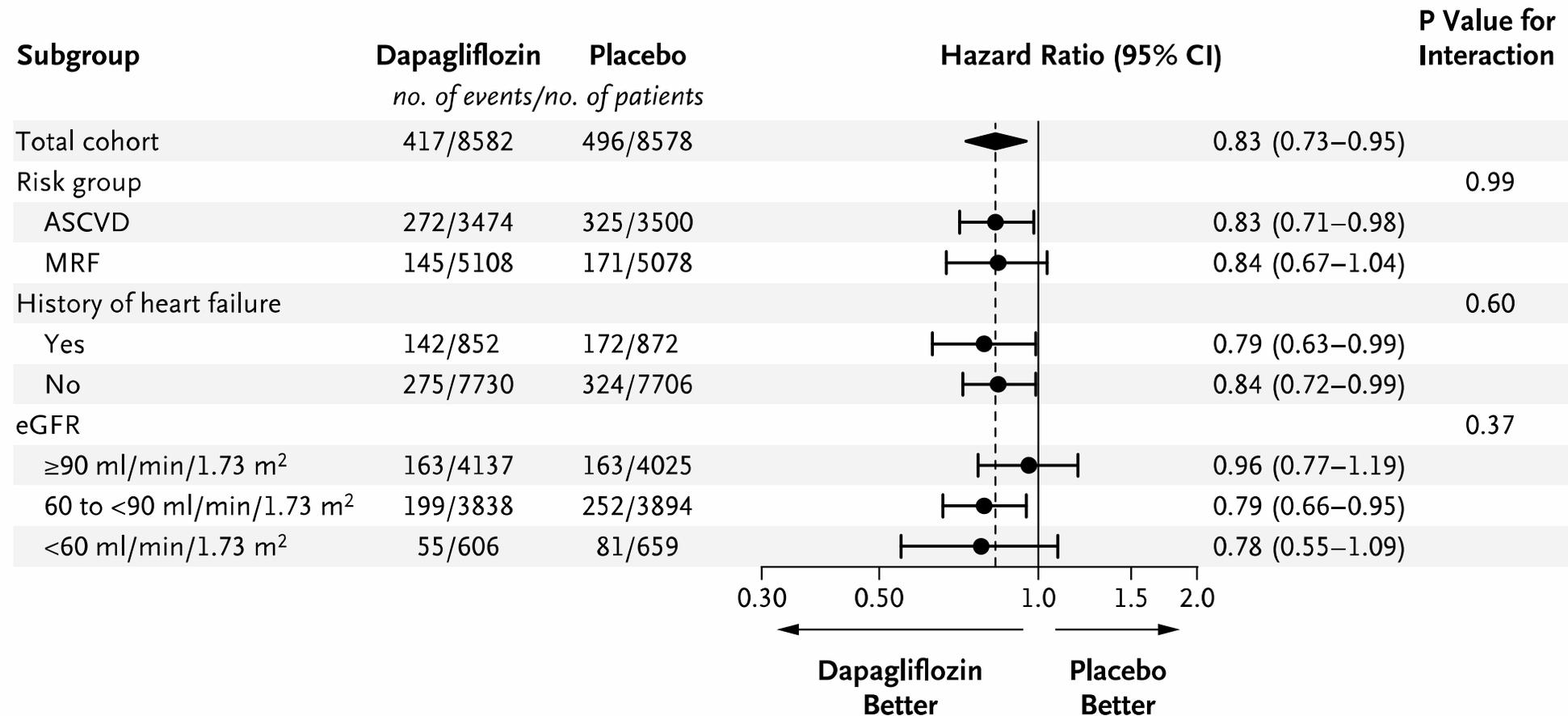
NEJM sous presse



DECLARE-TIMI 58 – résultats

NEJM sous presse

A Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure



DECLARE-TIMI 58 – indésirables

NEJM sous presse

	Dapagliflozine	placebo	p
Effet secondaire entraînant arrêt	8,1%	6,9%	<0,001
Hypoglycémie majeure	0,7%	1,0%	0,02
Insulte rénale aiguë	1,5%	2,0%	0,002
Acidocétose diabétique	0,3%	0,1%	0,02
Amputation	1,4%	1,3%	0,53
Fractures	5,3%	5,1%	0,59
Infections génitales	0,9%	0,1%	<0,001
Cancer de la vessie	0,3%	0,5%	0,02
* Gangrène de Fournier	1	5	

FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes

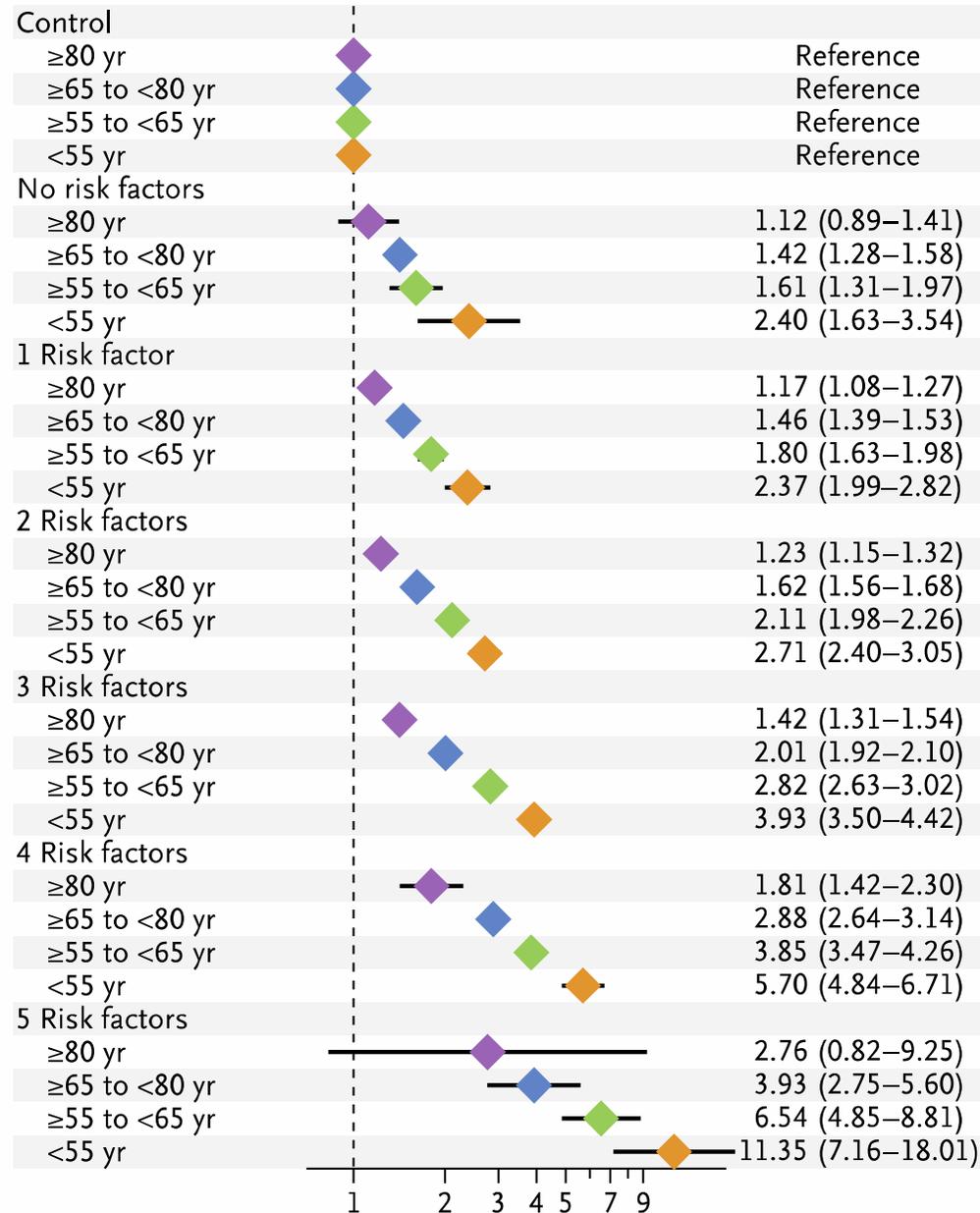
DECLARE-TIMI 58 – conclusion

NEJM sous presse

- Innocuité cardiovasculaire démontrée
- Bénéfice insuffisance cardiaque
- Bénéfices rénaux probables
- Effet classe
- Rassurance avec fractures et amputations

D Excess Heart Failure in Relation to Range of Risk-Factor Control

Hazard Ratio (95% CI)



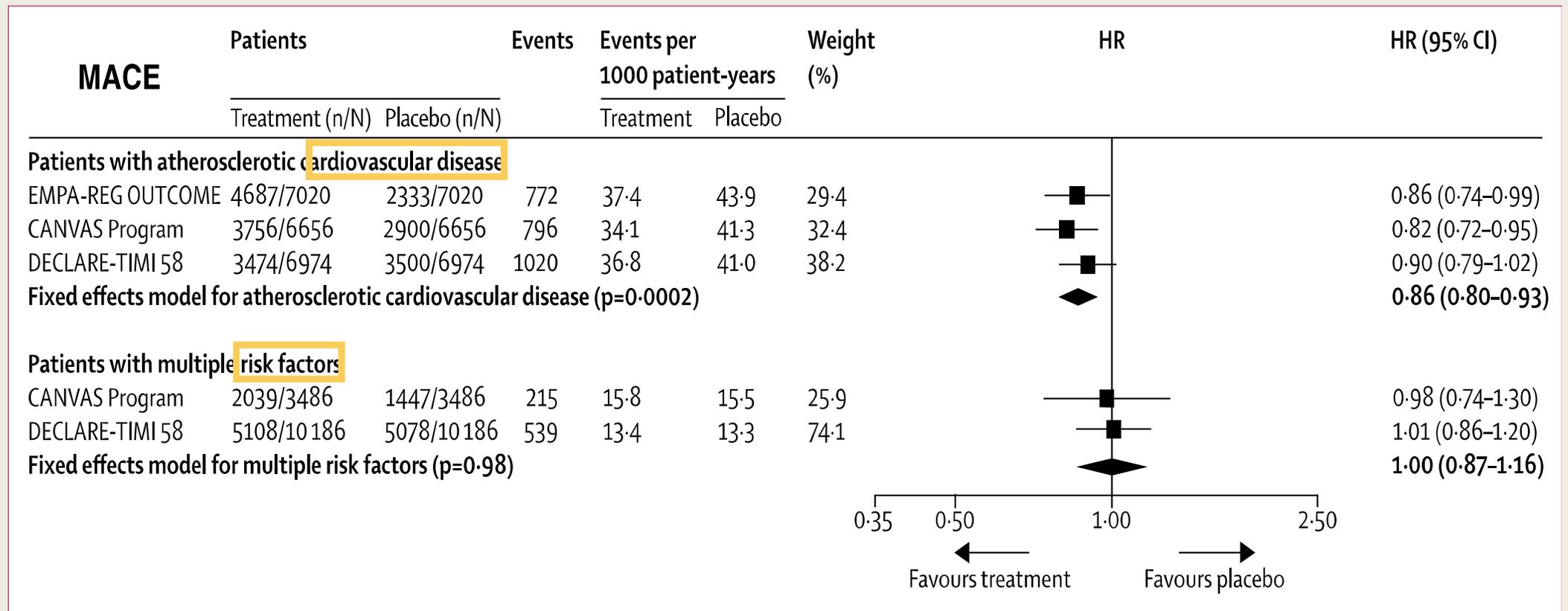
DECLARE-TIMI 58 – perspective

Lancet 2018 publié en ligne

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
Médicament	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine
Patients	7000	10000	17000
Prévention primaire	0	34%	60%
Prévention secondaire	100%	66%	40%
Femmes	28%	35%	37%
ATCD insuffisance cardiaque	10%	14%	10%
Âge moyen	63	63	64
DFGe < 60 mL/min	26%	20%	7%
Arrêt prématuré de la médication	25%	29%	21-25%
Suivi médian	3,1 ans	2,4 ans	4,2 ans

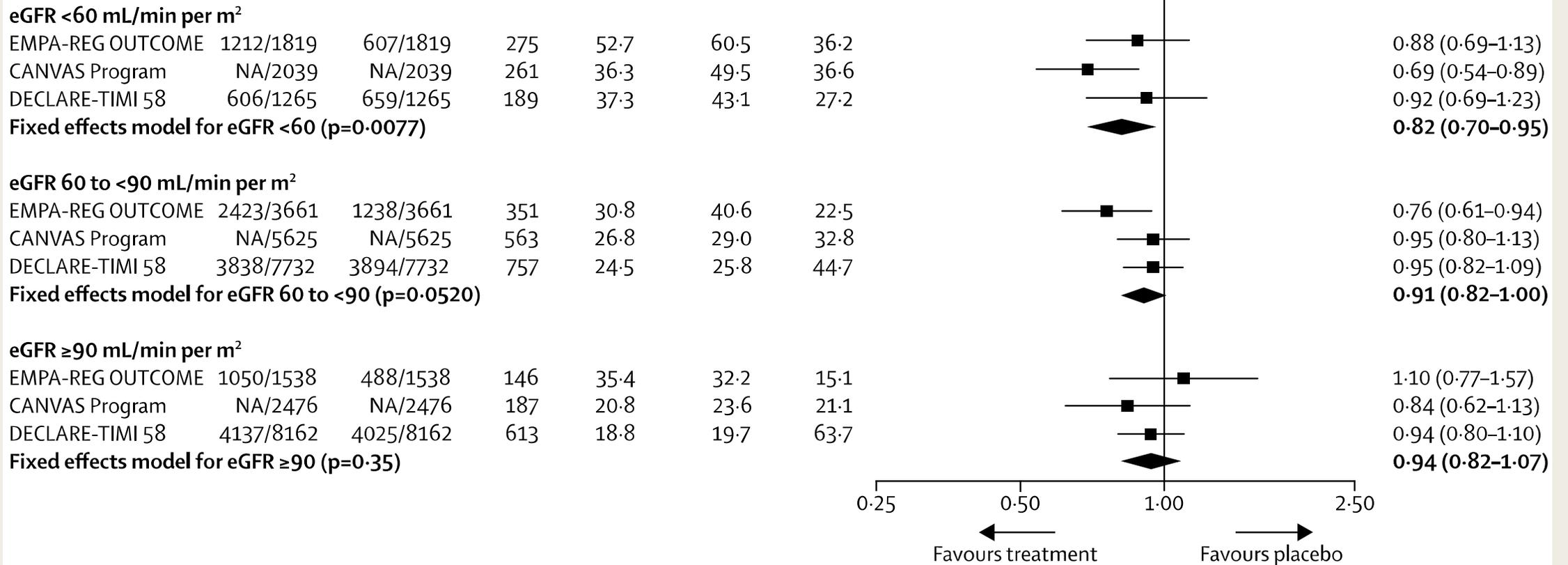
MÉTA-ANALYSE – ÉCVM

Lancet 2018 publié en ligne



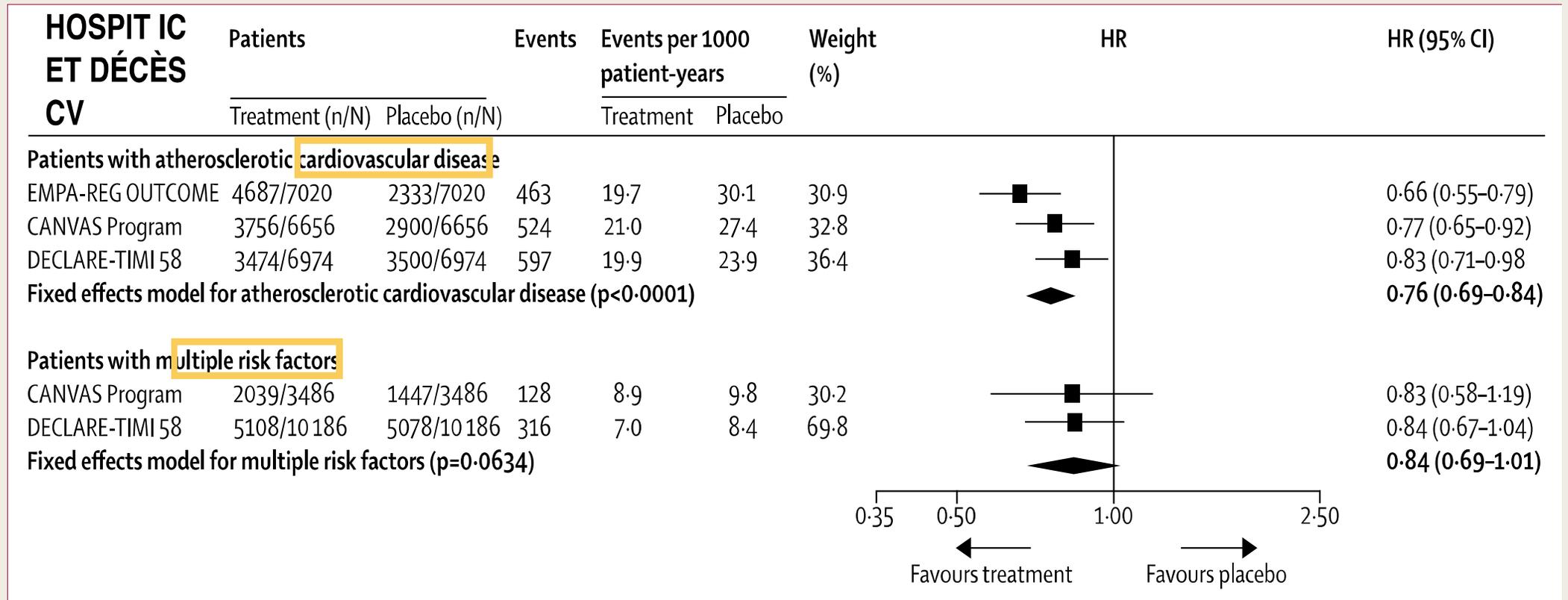
MÉTA-ANALYSE – ÉCVM selon DFGe

Lancet 2018 publié en ligne



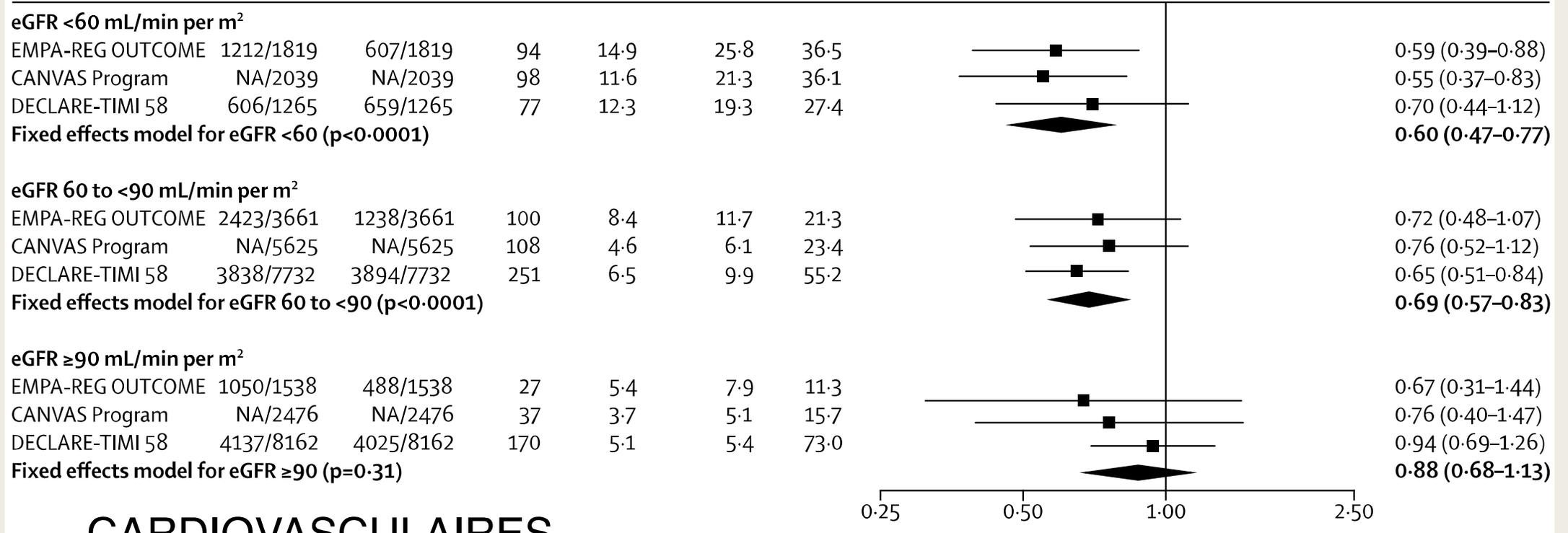
MÉTA-ANALYSE – défaillance/décès CV

Lancet 2018 publié en ligne



MÉTA-ANALYSE – défaillance/décès CV

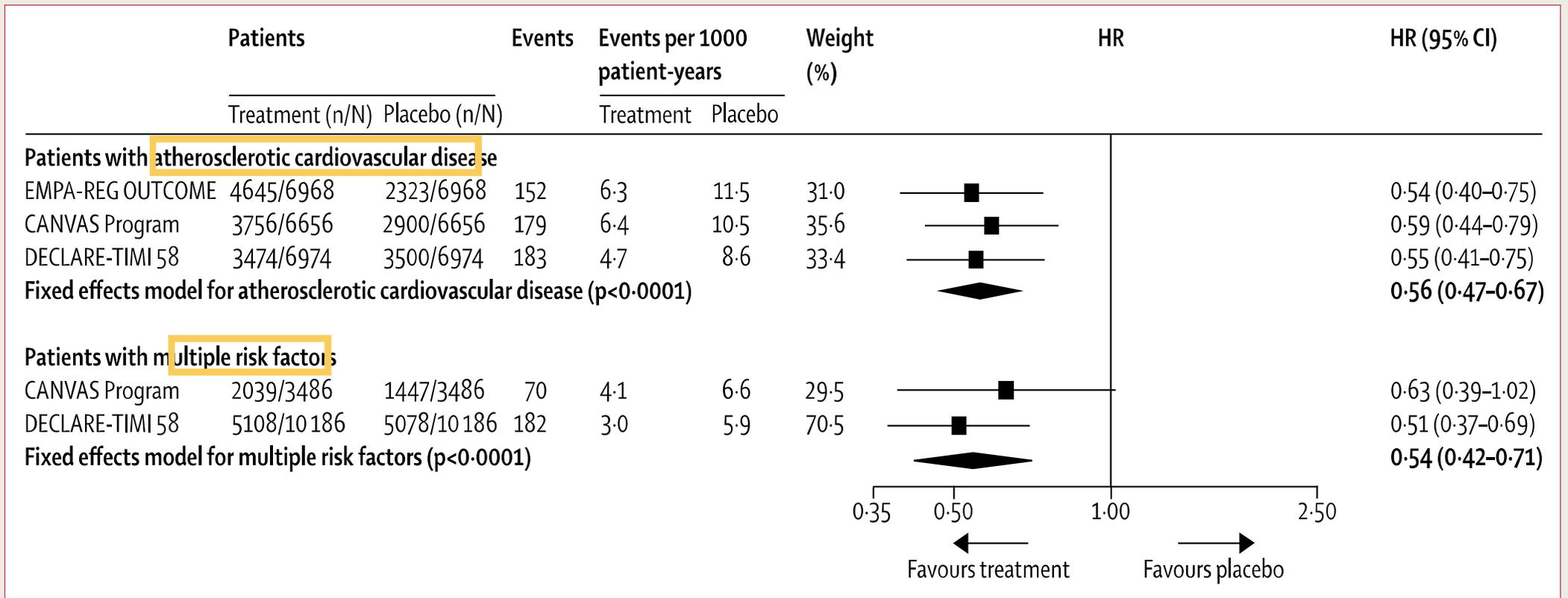
Lancet 2018 publié en ligne



CARDIOVASCULAIRES

MÉTA-ANALYSE – événements rénaux

Lancet 2018 publié en ligne



QUESTIONS
COMMENTAIRES
COMPLIMENTS

