TOP 10 DES ÉTUDES EN SCIENCES VASCULAIRES

VINCENT BERGERON MD FRCPC

CISSSME - HÔPITAL PIERRE-BOUCHER

CONFLITS D'INTÉRÊTS

AUCUN

OBJECTIFS

- Citer les résultats d'études pertinentes en médecine vasculaire en 2022-2023
- Intégrer dans sa pratique de nouvelles approches thérapeutiques fondées sur des données récemment publiées
- Critiquer les études récentes en médecine vasculaire

PLAN

- BASIL-2
- CLEAR Outcomes
- LODESTAR
- PREVENT CLOT
  - CASTING
- EVE
- ANNEXA-4
  - ANNEXA-I
- SELECT
  - OASIS-1
  - Orforglipron
  - Retratutide

MALADIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE

BASIL-2

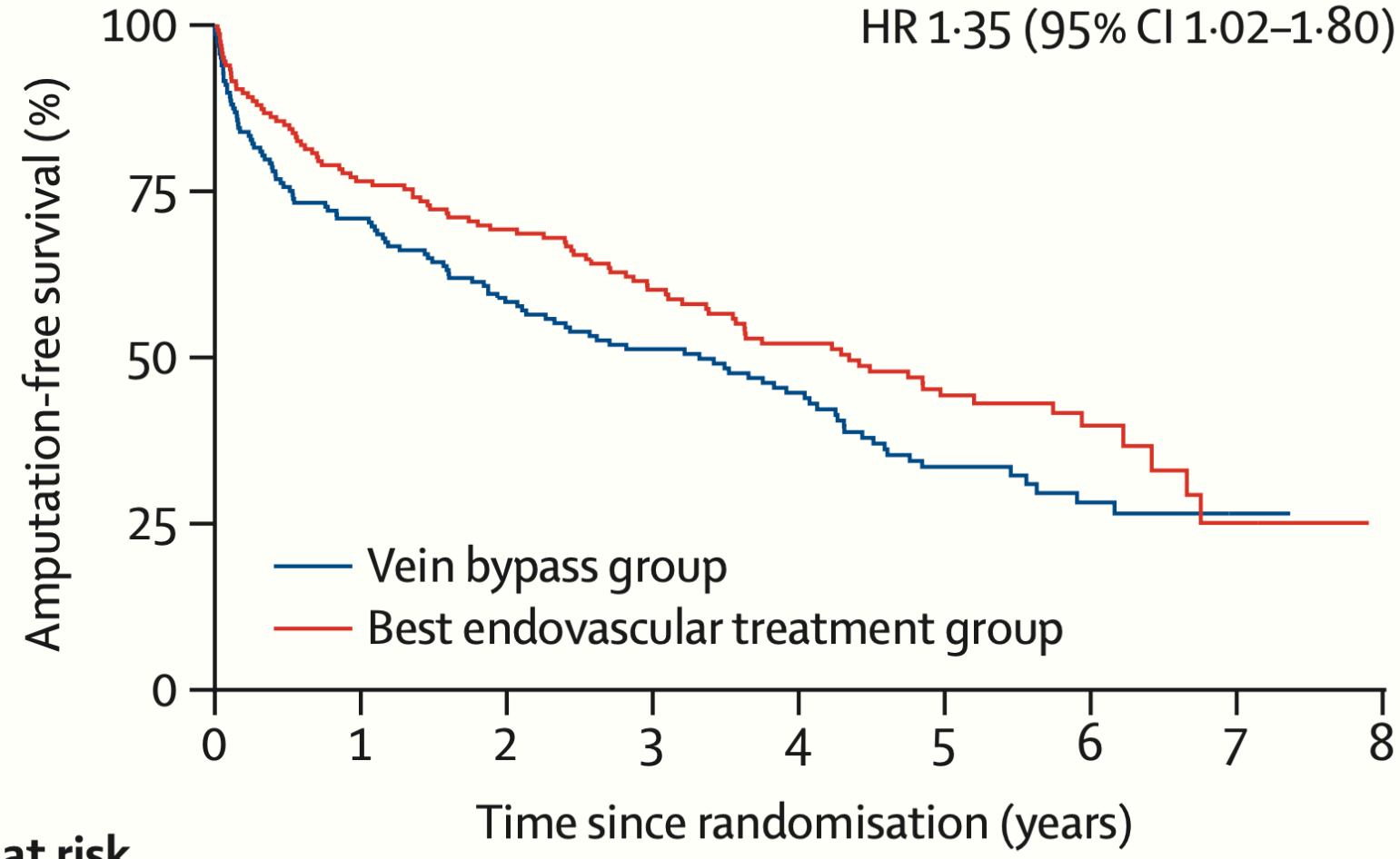
A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial

May 27, 2023

- Étude ouverte à répartition aléatoire principalement au Royaume-Uni (Suède et Denmark) entre 2014 et 2020
- 345 patients avec ischémie critique menaçant le membre et nécessitant une revascularisation **infra-poplitée**:
  - Pontage veineux versus revascularisation endovasculaire.
- Suivis pour deux ans
- Critère d'évaluation primaire:
  - **Survie sans amputation** majeure (proximale à la cheville)

Lancet 2023;401:1798-1809

BASIL-2: SURVIE SANS AMPUTATION



Number at risk

Vein bypass group	172	120	94	78	58	37	19	8	0
Best endovascular treatment group	173	127	112	91	67	47	19	5	0

BASIL-2: CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

	Pontage veineux	Traitement endovasculaire
Amputations majeures	20%	18%
Décès de toute cause	53%	45%
Nouvelle revascularisation	29%	32%
Réintervention	5%	19%
Chassé-croisé	27%	19%
Survie médiane	3,3 ans	4,4 ans

Lancet 2023;401:1798-1809

BASIL-2: CONCLUSION

- Étude pragmatique avec critère d'évaluation solide
- Données fragiles
  - Cible de recrutement ET cible d'événements non atteintes
- Analyses complémentaires à voir (population, procédures, etc.)
- La **mortalité** est **très élevée** peu importe l'intervention

Lancet 2023;401:1798-1809

LIPIDES

CLEAR OUTCOMES

ESTABLISHED IN 1812 APRIL 13, 2023 VOL. 388 NO. 15

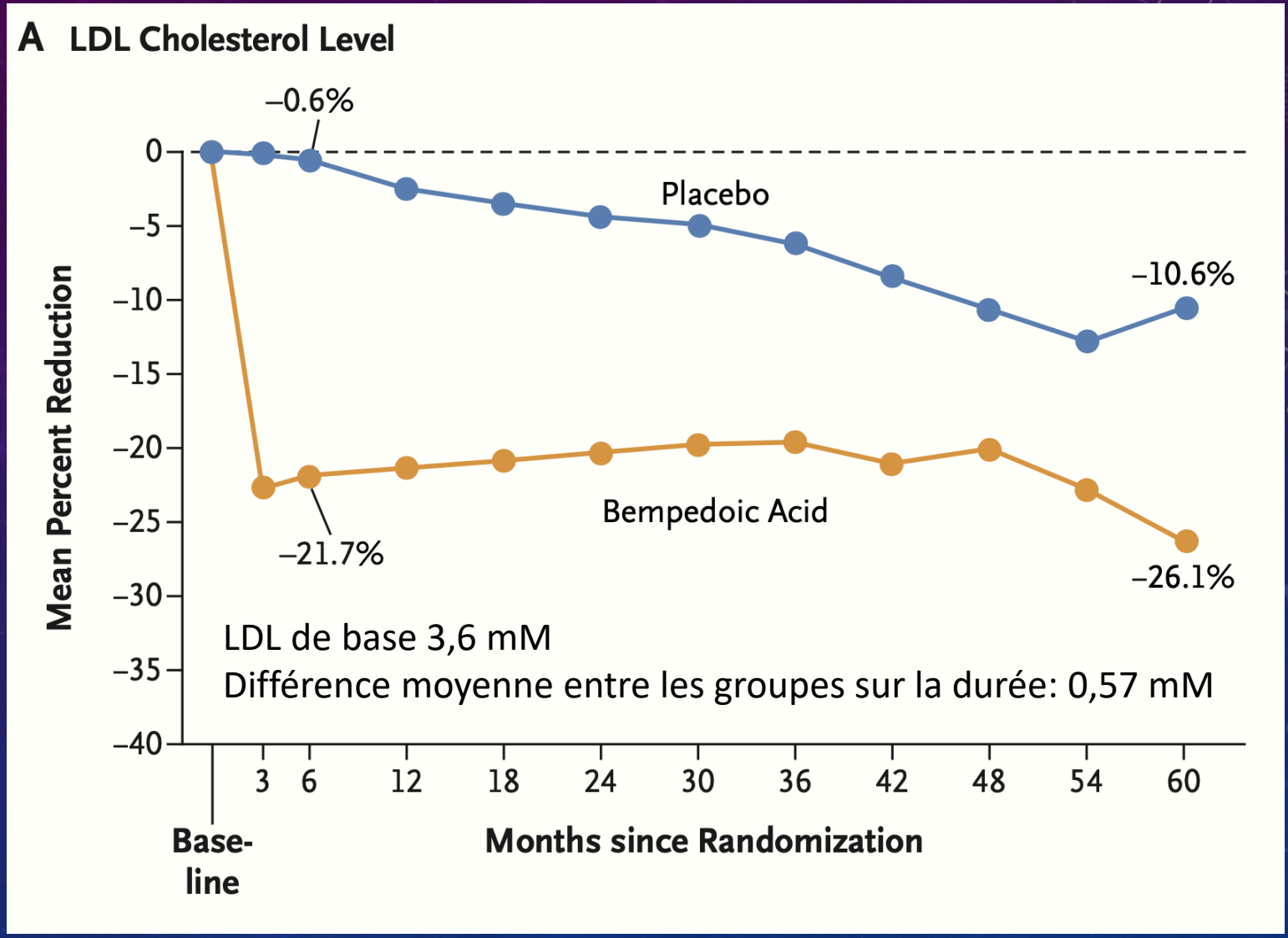
Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators*

- Étude contrôlée avec dissimulation du groupe d'assignation
- 13970 patients intolérants aux statines recrutés entre 2016 et 2019.
  - Prévention primaire (30%) ou secondaire (70%)
  - LDL ≥ 2,6 mM
- Acide bempedoique 180 mg die versus placebo
- Suivis durant 40 mois
- Critère d'évaluation principal:
  - Regroupement de 3-MACE + revascularisation coronarienne

NEJM 2023;388:1353-64

CLEAR: LDL



NEJM 2023;388:1353-64

CLEAR: CRITÈRE PRINCIPAL

Baisse LDL: 0,57 mmol/L
RRR: 13%

Outcome	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Difference (95% CI)*
Primary efficacy end point			
Four-component MACE — no. (%)‡	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79 to 0.96)
Key secondary efficacy end points			
Three-component MACE — no. (%)§	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76 to 0.96)
Fatal or nonfatal myocardial infarction — no. (%)	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66 to 0.91)
Coronary revascularization — no. (%)	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72 to 0.92)
Fatal or nonfatal stroke — no. (%)	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67 to 1.07)
Death from cardiovascular causes — no. (%)	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88 to 1.24)
Death from any cause — no. (%)	434 (6.2)	420 (6.0)	1.03 (0.90 to 1.18)

NEJM 2023;388:1353-64

CLEAR OUTCOMES: EFFETS SECONDAIRES

Hyperuricemia	763 (10.9)	393 (5.6)
Gout	215 (3.1)	143 (2.1)
Cholelithiasis	152 (2.2)	81 (1.2)
Laboratory results after 6 mo — mg/dl		
Change from baseline in uric acid level	0.76±1.2	–0.03±1.0
Change from baseline in creatinine level	0.05±0.2	0.01±0.2

NEJM 2023;388:1353-64

CLEAR OUTCOMES: CONCLUSION

- Réduction modeste du C-LDL
- Bénéfice cardiovasculaire similaire aux statines pour une réduction donnée du LDL
  * Sans impact sur la mortalité
- Profil d'effets secondaires différents: goutte, acide urique, élévation créatininémie, possible risque tendinopathie
- Les **statines** restent le **meilleur traitement** pour réduire les événements cardiovasculaires

NEJM 2023;388:1353-64

LODESTAR

Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease
A Randomized Clinical Trial

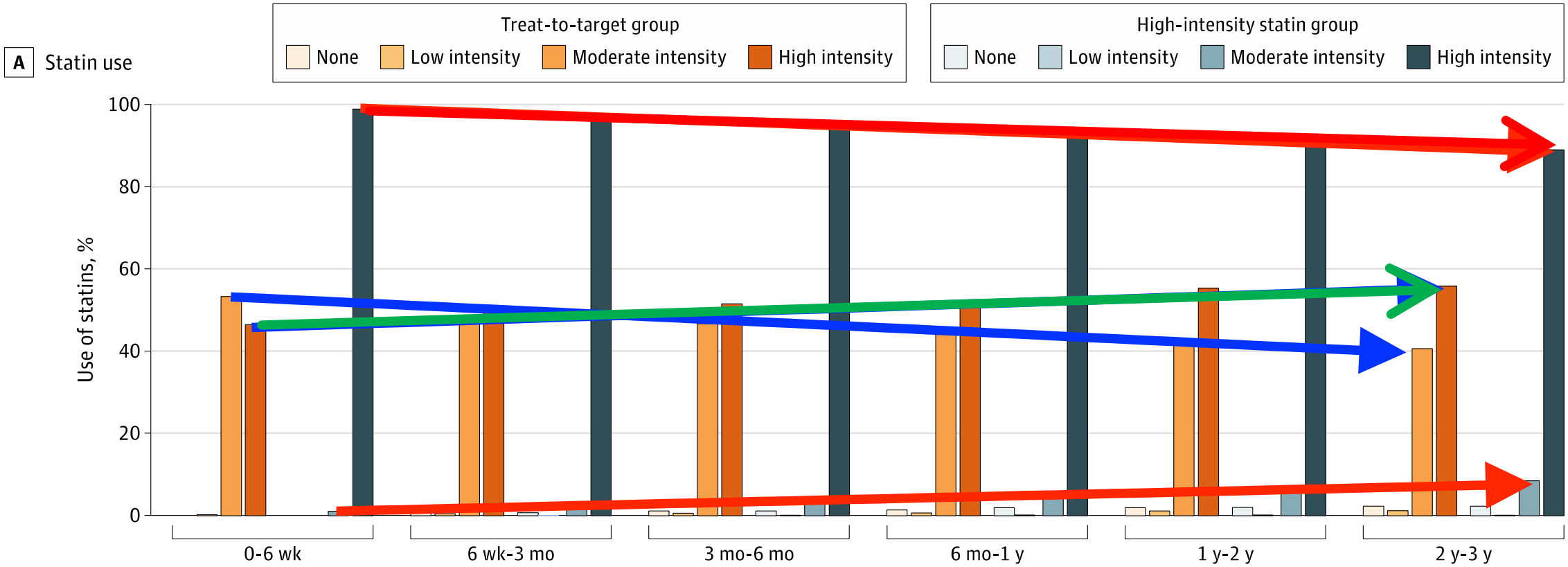
Sung-Jin Hong, MD; Yong-Joon Lee, MD; Seung-Jun Lee, MD; Bum-Kee Hong, MD; Woong Chol Kang, MD; Jong-Young Lee, MD; Jin-Bae Lee, MD; Tae-Hyun Yang, MD; Junghan Yoon, MD; Chul-Min Ahn, MD; Jung-Sun Kim, MD; Byeong-Keuk Kim, MD; Young-Guk Ko, MD; Donghoon Choi, MD; Yangsoo Jang, MD; Myeong-Ki Hong, MD; for the LODESTAR Investigators

April 4, 2023

- Étude coréenne multicentrique ouverte de non-infériorité conduite entre 2016 et 2019 chez 4400 patients
- Répartition aléatoire entre une stratégie de **statine à haute dose** ou une stratégie de **cible de cholestérol-LDL**
  - Rosuvatatin 20 mg ou Atorvastatin 40 mg
  - Cible 1,3 à 1,8 mmol/L
- Suivi de 3 ans
- Critère d'évaluation principal: 3-MACE + revascularisation coronarienne

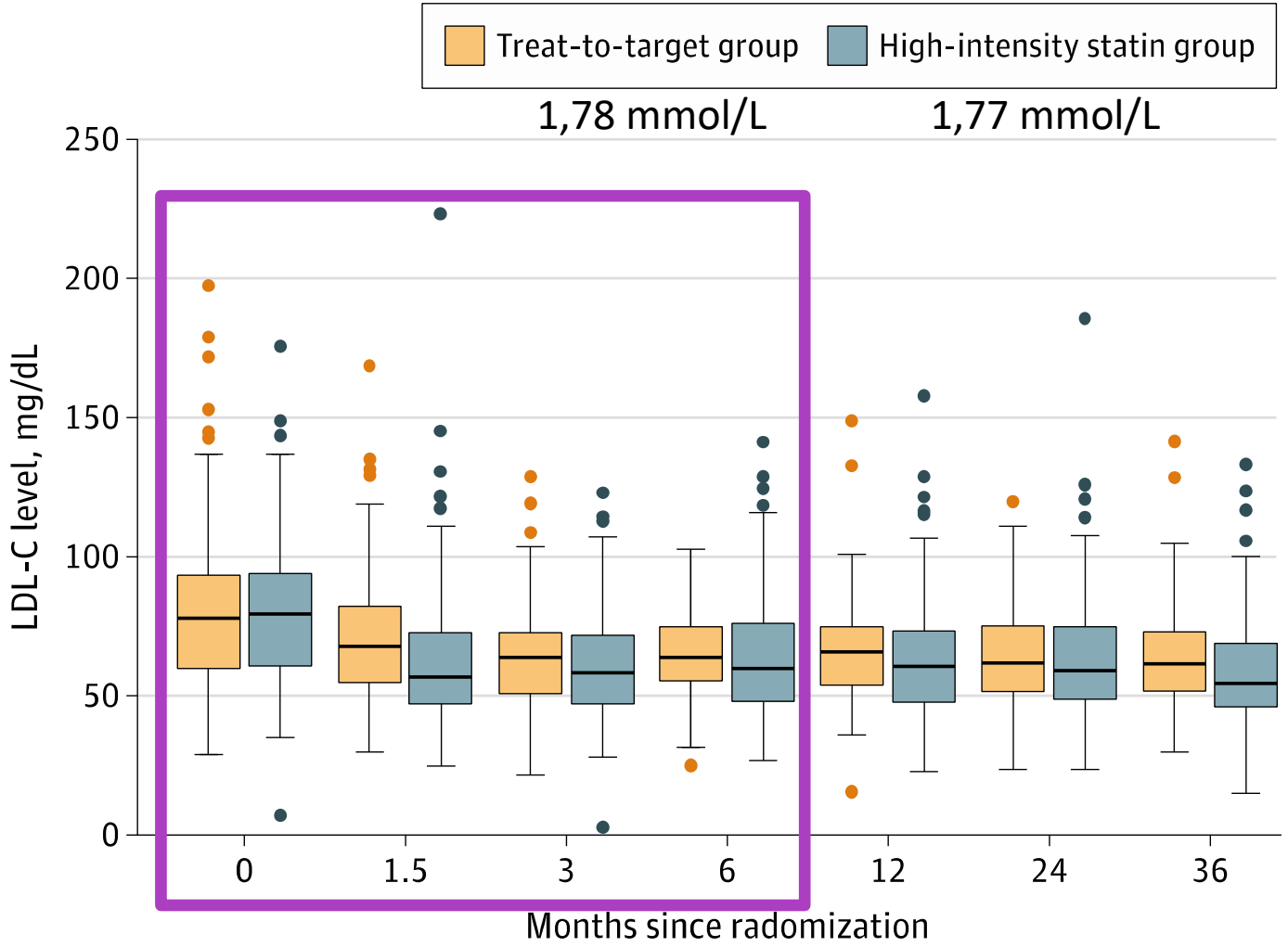
JAMA 2023;329(13):1078-1087

LODESTAR: STATINES



JAMA 2023;329(13):1078-1087

LODESTAR: C-LDL



JAMA 2023;329(13):1078-1087

LODESTAR: RÉSULTATS

Outcome	Patients, No. (%)		Absolute difference, % (95% CI)[b]	*P* value
	Treat-to-target group (n = 2200)	High-intensity statin group (n = 2200)		
Primary end point				
Death, myocardial infarction, stroke, or coronary revascularization	177 (8.1)	190 (8.7)	−0.6 (−∞ to 1.1)[c]	<.001[d]
Components of primary end point				
Death	54 (2.5)	54 (2.5)	<0.1 (−0.9 to 0.9)	.99
Cardiac death	16	13		
Myocardial infarction	34 (1.6)	26 (1.2)	0.4 (−0.3 to 1.1)	.23
Stroke	17 (0.8)	27 (1.3)	−0.5 (−1.1 to 0.1)	.13
Ischemic	12	20		
Hemorrhagic	5	7		
Coronary revascularization[e]	112 (5.2)	114 (5.3)	−0.1 (−1.4 to 1.2)	.89
Composite of new-onset diabetes, aminotransferase or creatine kinase elevation, or end-stage kidney disease (post hoc)	132 (6.1)	177 (8.2)	−2.1 (−3.6 to −0.5)	.009

JAMA 2023;329(13):1078-1087

LODESTAR: CONCLUSION

- Une stratégie de traitement aux cibles est non inférieure à une stratégie de statine haute intensité avec 40% moins d'utilisation de statine à dose élevée
- Limitations
  - Population coronarienne à risque plutôt faible
  - Maladie cardiovasculaire *non aiguë*

THROMBOPROPHYLAXIE

PREVENT CLOT

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 19, 2023 VOL. 388 NO. 3

Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture

Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC)*

- Étude ouverte de non infériorité multicentrique conduite entre 2017 et 2021 chez 12,211 patients avec une fracture d'une extrémité opérée ou une fracture du bassin ou de l'acétabulum.
- Enoxaparine 30 mg BID versus AAS 81 mg BID pour la durée de l'hospitalisation
  - Consigne de prescrire le même agent au départ de l'hôpital si le traitement était poursuivi
- Critère d'évaluation principal:
  - Mortalité totale à 90 jours

NEJM 2023;388:203-13

PREVENT CLOT: POPULATION

Characteristic	Aspirin (N = 6101)	Low-Molecular-Weight Heparin (N = 6110)	Total (N = 12,211)
Age — yr†	44.5±18.0	44.7±17.6	44.6±17.8
Male sex — no. (%)†	3832 (62.8)	3769 (61.7)	7601 (62.2)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
Non-Hispanic White	3821 (62.6)	3897 (63.8)	7718 (63.2)
Non-Hispanic Black	1236 (20.3)	1216 (19.9)	2452 (20.1)
Hispanic	774 (12.7)	736 (12.0)	1510 (12.4)
Other	212 (3.5)	200 (3.3)	412 (3.4)
Median body-mass index (IQR)§	27.1 (23.6–31.8)	27.5 (23.8–32.8)	27.4 (23.7–32.3)
Risk factor — no. (%)			
Previous VTE	43 (0.7)	46 (0.8)	89 (0.7)
Cancer	140 (2.3)	166 (2.7)	306 (2.5)
Fracture — no. (%)			
Lower extremity only	4093 (67.1)	4046 (66.2)	8139 (66.7)
Upper extremity only	724 (11.9)	741 (12.1)	1465 (12.0)
Lower and upper extremities	1253 (20.5)	1290 (21.1)	2543 (20.8)

NEJM 2023;388:203-13

PREVENT CLOT: MORTALITÉ

	Aspirin (N=6101)	Low-Molecular-Weight Heparin (N=6110)	Difference (CI)†
	no. (% 90-day probability)		*percentage points*
Primary outcome: death from any cause	47 (0.78)	45 (0.73)	0.05 (–0.27 to 0.38)‡
Secondary efficacy outcome§			
Cause-specific death			
Death related to PE	4 (0.07)	5 (0.08)	–0.02 (–0.12 to 0.08)
Death possibly related to PE	18 (0.30)	14 (0.22)	0.08 (–0.10 to 0.27)
Death unlikely to be related to PE	29 (0.49)	31 (0.52)	–0.03 (–0.28 to 0.22)

NEJM 2023;388:203-13

PREVENT CLOT: ÉVÉNEMENTS TEV ET SÉCURITÉ

	AAS	HBPM	
PE type			
Any	90 (1.49)	90 (1.49)	0 (–0.43 to 0.43)
Massive	1 (0.02)	3 (0.05)	–0.03 (–0.10 to 0.03)
Submassive	22 (0.36)	15 (0.25)	0.12 (–0.08 to 0.31)
Clinically significant	61 (1.01)	64 (1.06)	–0.05 (–0.41 to 0.31)
Asymptomatic	3 (0.05)	5 (0.08)	–0.03 (–0.12 to 0.06)
Segmental	61 (1.01)	59 (0.98)	0.03 (–0.32 to 0.39)
Subsegmental	38 (0.63)	40 (0.66)	–0.03 (–0.32 to 0.25)
DVT type			
Any	151 (2.51)	103 (1.71)	0.80 (0.28 to 1.31)
Proximal	74 (1.23)	59 (0.98)	0.25 (–0.12 to 0.62)
Distal	87 (1.45)	52 (0.86)	0.58 (0.20 to 0.96)
Secondary safety outcome			
Bleeding complication	834 (13.72)	869 (14.27)	–0.54 (–1.78 to 0.69)
Wound complication	8 (0.13)	14 (0.23)	–0.10 (–0.25 to 0.05)
Infection	103 (1.73)	93 (1.55)	0.18 (–0.28 to 0.64)

PREVENT CLOT: CONCLUSIONS

- **Non-infériorité AAS** démontrée dans la population étudiée
- Principal avantage de l'AAS: préférence du patient, les coûts, l'observance, etc.
  - L'AAS **ne réduit pas le risque hémorragique** par rapport à la HBPM
- Population **jeune** avec **peu de facteurs de risque** de TEV
- Réduction des **TVP distales** avec HBPM

NEJM 2023;388:203-13

ISTH 2023
JUNE 24-28 CONGRESS
#ISTH2023 ISTH2023.ORG
montréal

Targeted thromboprophylaxis in patients with lower limb trauma requiring immobilization

The CASTING randomized trial

Delphine DOUILLET, MD, PhD
Associate Professor, Emergency Department, DMU Angers, France

Delphine Douillet, Andrea Penaloza, Damien Viglino, Jean-Jacques Banihachemi, Anmar Abboodi, Mathilde Hederlé, Emmanuel Montassier, Fréderic Balen, Christian Brice, Saïd Laribi, Thibault Duchenoy, Philippe Vives, Louis Soulat, Nicolas Marjanovic, Dominique Savary, Thomas Moumneh, Jérémie Riou, Pierre-Marie Roy.

CHU ANGERS

INN VTE

ISTH 2023 CONGRESS

	Points
Trauma[b]	
High-risk trauma	**3**
Fibula and/or tibia shaft fracture	
Tibial plateau fracture	
Achilles tendon rupture	
Intermediate-risk trauma	**2**
Bi or tri-malleolar ankle fracture	
Patellar fracture	
Ankle dislocation, Lisfranc injury	
Severe knee sprain (with edema/haemarthrosis)	
Severe ankle sprain (grade 3)	
Low-risk trauma	**1**
Single malleolar ankle fracture	
Patellar dislocation	
(Meta)Tarsal bone(s) or forefoot fracture	
Non-severe knee sprain or ankle sprain (grade 1 or 2)	
Significant muscle injury	

	Points
Immobilization[c]	
Upper-leg cast	**3**
Lower-leg cast	**2**
Foot cast (ankle free) or any semi-rigid without plantar support	**1**
Other cast or bracing with plantar support	**0**

	Points
Patient characteristics[d]	
Age <35 years	**0**
Age ≥35 and <55 years	**1**
Age ≥55 and <75 years	**2**
Age ≥75 years	**3**
Male sex	**1**
Body Mass Index BMI ≥25 and <35 kg/m^2	**1**
Body Mass Index BMI ≥35 kg/m^2	**2**
Family history of VTE (first-degree relative)	**2**
Personal history of VTE or known major thrombophilia	**4**
Current use of oral contraceptives or Estrogenic hormone therapy	**4**
Cancer diagnosis within the past 5 years	**3**
Pregnancy or puerperium	**3**
Immobilization (other) within the past 3 months[e]	**2**
Hospital admission, bedridden or flight > 6 h, Lower limb paralysis	
Surgery within the past 3 months	**2**
Comorbidity	**1**
Heart failure, rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, COPD, IBD	
Chronic venous insufficiency *(varicose veins)*	**1**

Hypothesis

< 7 — Low Risk < 1% → **No treatment**

≥ 7 — High Risk → treatment

CASTING

- Avoid daily injections
- ↘ risk of bleeding

ISTH 2023

Methods

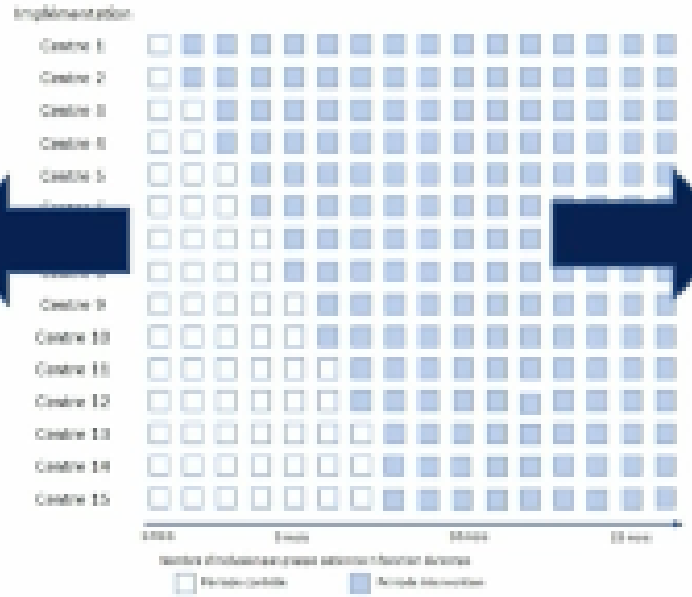
Stepped wedge randomized trial
15 centers in France and Belgium

Control group

According to physician practice

D30 D90

Hospital and deaths records



Intervention group

According to the TRiP(cast) score

- No treatment < 7
- Treatment ≥ 7

D30 D90

Hospital and deaths records

Adjudication committee

Results

CASTING

Patient Characteristics	Intervention phase (all-randomized patients) (n=1505)	Control phase (all-randomized patients) (n=603)
Age — years	35 (25-52)	35 (24-49)
Sex — no. (%)		
Women	716 (47.6)	289 (47.9)
Men	789 (52.4)	314 (52.1)
Body mass index [b]	24.3 (21.9-27.4)	24.7 (22.1-28.5)
Obesity — no. (%)	196 (13.0)	106 (17.6)
Comorbidities — no. (%)		
Personal history of venous thromboembolism	35 (2.3)	14 (2.3)
History of first-degree venous thromboembolism	115 (7.6)	39 (6.5)
Oral contraceptive use or estrogenic hormone therapy	146 (9.7)	68 (11.3)
Active cancer within the past 5 years	15 (1.0)	6 (1.0)

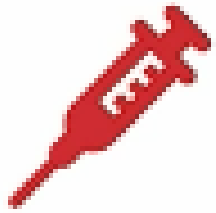
ISTH 2023

Rate of prophylactic anticoagulation

Control group

50.4%

N=304/603



Intervention group

24.5%

N=368/1505

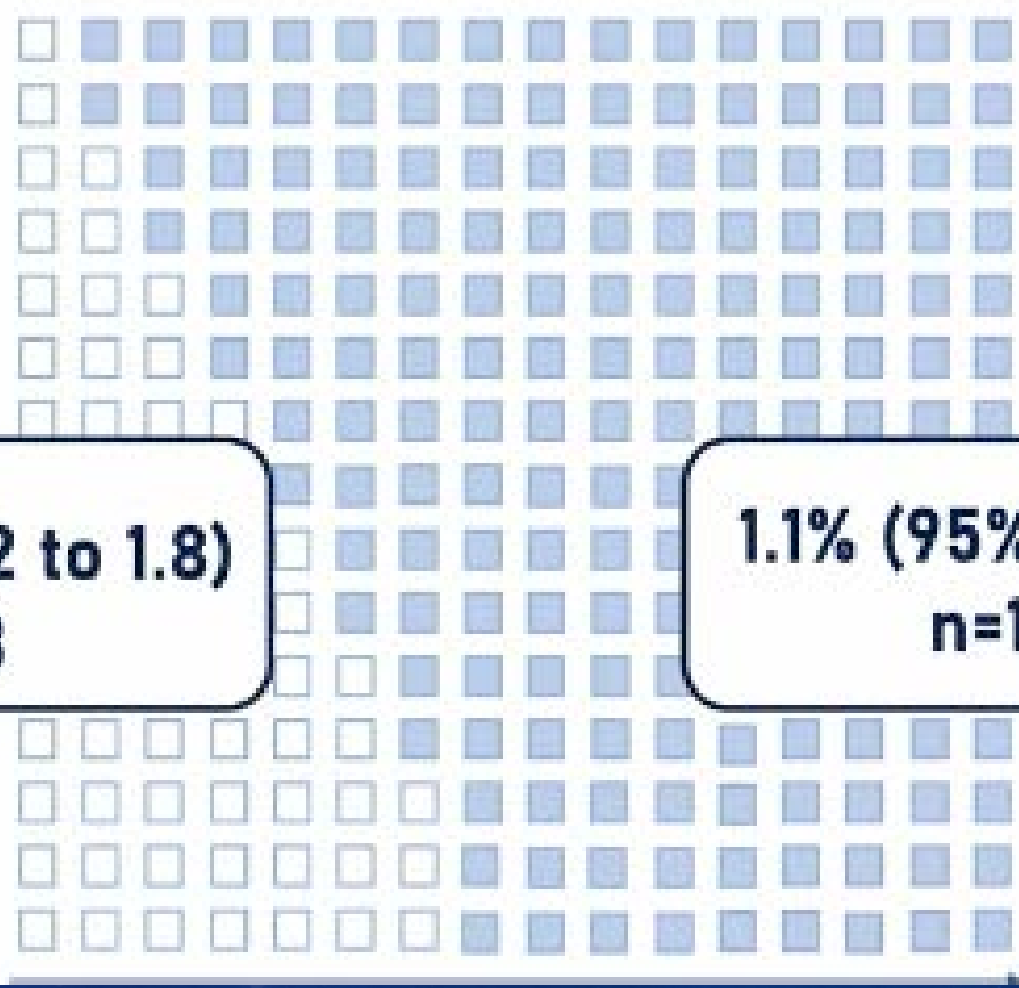
Absolute difference

- 26% (95%CI -30.2 to -21.7)

(p<0.001)

CASTING

3-month symptomatic VTE rate



Control

1.0% (95%CI 0.2 to 1.8)
n=6/603

Intervention

1.1% (95%CI 0.6 to 1.7)
n=17/1505

ISTH 2023

CASTING: CONCLUSION

- Une stratégie de prescription en fonction du score TRiP(cast) est non inférieure à la *pratique habituelle* malgré l'utilisation de thromboprophylaxie chez **deux fois moins** de patients jeunes à faible risque de TEV.

Thrombosis Risk Prediction 17+

TRiP

everywhereIM BV

Designed for iPad

Free

View in Mac App Store ↗

EVE Trial

- Investigator initiated, multicenter,* randomized, double-blind, trial comparing ***apixaban 2.5 mg*** to ***5 mg twice daily*** in patients with cancer associated VTE who have completed 6 – 12 months of anticoagulation.
- **Hypothesis:** Apixaban 2.5 mg twice daily is associated with a ***lower combined rate*** of ***major bleed plus clinically relevant non-major bleed*** compared to apixaban 5 mg twice daily for the secondary prevention of VTE in cancer patients.

EVE: Primary Endpoint – Combined Bleeding

	Apixaban 2.5 mg (n=179)	Apixaban 5 mg (n=181)	P Value
Major plus CRNM Bleeding	16 (8.9%)	22 (12.2%)	0.39
Major Bleeding	5 (2.8%)	4 (2.2%)	0.73
Clinical Relevant Non Major Bleeding	12 (6.7%)	18 (9.9%)	0.26

Secondary Endpoint – Thrombosis Outcomes

	Apixaban 2.5 mg (n=179)	Apixaban 5 mg (n=181)	P Value
VTE Recurrence	9 (5%)	8 (4%)	1.0
PE	4	5	
Leg DVT	3	4	
Arm DVT	0	0	
Splanchnic	2	1	
Cerebral	0	0	

EVE: CONCLUSION

- Pas de différence significative de saignement
- Risque de récidive TEV similaire entre les deux groupes.
- Petite étude fragile. Petit nombre d’événements hémorragiques et thrombotiques.

ANTIDOTE

ANNEXA-4

Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors

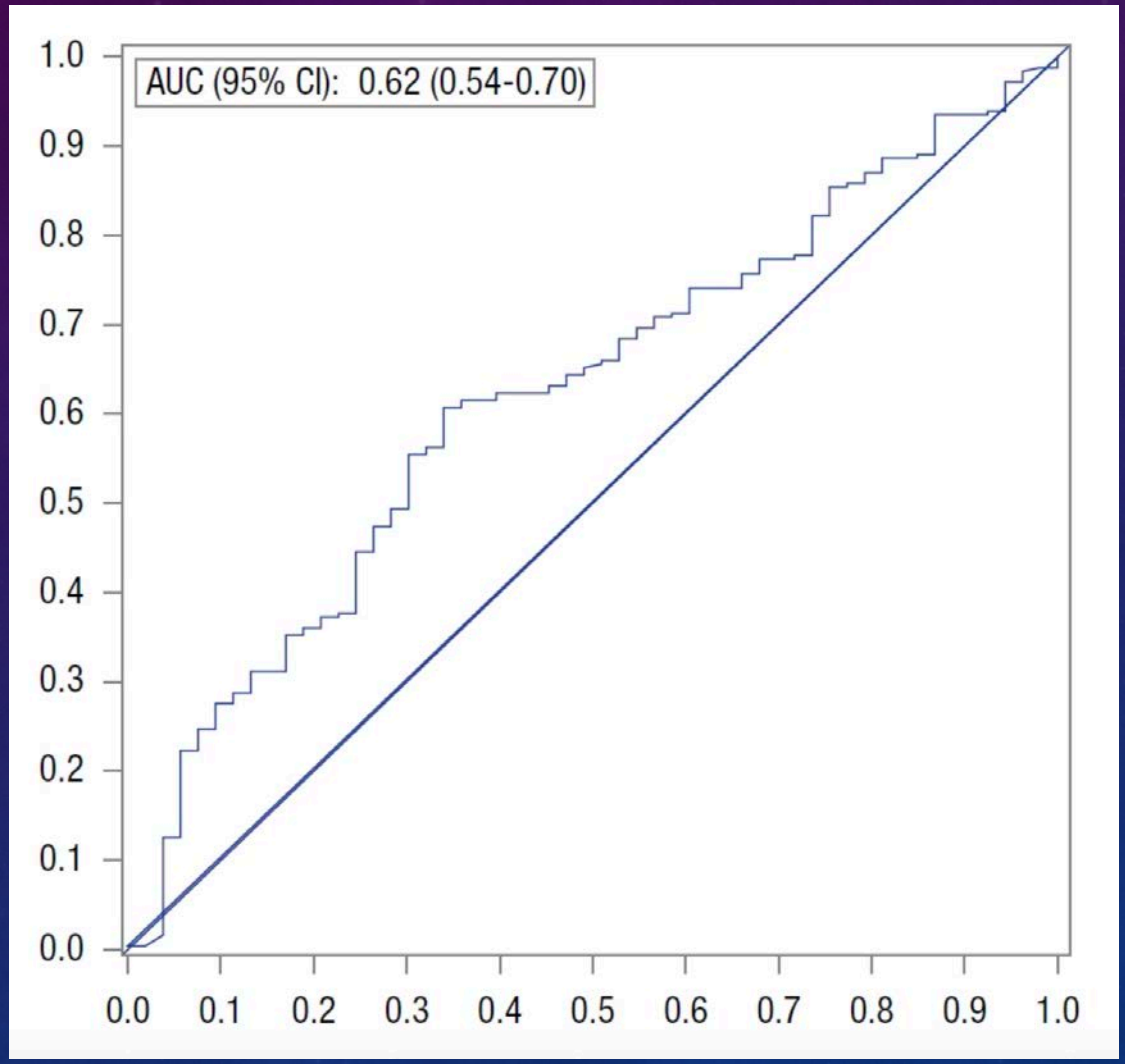
Truman J. Milling Jr, MD*; Saskia Middeldorp, MD*; Lizhen Xu, PhD; Bruce Koch, PharmD; Andrew Demchuk, MD; John W. Eikelboom, MD; Peter Verhamme, MD; Alexander T. Cohen, MD; Jan Beyer-Westendorf, MD; C. Michael Gibson, MD; Jose Lopez-Sendon, MD; Mark Crowther, MD; Ashkan Shoamanesh, MD; Michiel Coppens, MD; Jeannot Schmidt, MD; Pierre Albaladejo, MD; Stuart J. Connolly, MD; on behalf of the ANNEXA-4 Investigators†

March 28, 2023

- Étude observationnelle multicentrique sans comparateur chez 479 patients avec hémorragie majeure et utilisation d'un anticoagulant dans les 18 heures précédentes
- Critères d'évaluation principaux:
  - Diminution de l'activité anti-Xa ET
  - *Efficacité hémostatique*
    - Augmentation de l'hématome de moins de 35% à 12 heures (ICH)
    - chute de l'hémoglobine de moins de 20% à 12 heures (GI)

Circulation 2023;147:1026-1038

ANNEXA-4: CORRÉLATION ENTRE ANTI-XA ET *EFFICACITÉ HÉMOSTATIQUE* *POUR HIC



Circulation 2023;147:1026-1038

ANNEXA-4: MORTALITÉ

Sous-groupes	Mortalité
Globale	15,7%
≥ 75 ans	19,6%
≤ 75 ans	6,8%
Hémostase	
Bonne	14,1%
Mauvaise ou aucune	30,3%

Circulation 2023;147:1026-1038

ANNEXA-4: ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES

Sous-groupes	Événements thrombotiques
Total	10,4%
Sans anticoagulation	7,1%
Avec anticoagulation	3,3%
Avec anticoagulant oral	zéro

Circulation 2023;147:1026-1038

ANNEXA-4: CONCLUSION

- Andexanet alfa abaisse efficacement l'activité **anti-Xa**
- **Corrélation faible** entre la baisse d'activité anti-Xa et l'**efficacité hémostatique**
  - Une faible progression précoce de l’hématome est associé à un meilleur pronostic
- Taux élevé d'**événements thrombotiques** prévisible chez une population à risque élevé

Circulation 2023;147:1026-1038

Plan de l'étude ANNEXA-I

World Stroke Organization

2023 15TH WORLD STROKE CONGRESS

TORONTO, CANADA OCTOBER 10-12

Patients qui subissent une **hémorragie intracrânienne aiguë** dans les 6 heures qui suivent l'apparition des symptômes et moins de 15 heures après avoir **pris un inhibiteur de FXa par voir orale** (apixaban, rivaroxaban, edoxaban)

randomisation 1:1

ANDEXANET
Bolus i.v. + perfusion

SOINS HABITUELS*

Paramètre d'évaluation principal† :
Hémostase efficace 12 heures après la répartition aléatoire, selon l'appréciation du CJPÉ

Paramètre d'évaluation de l'innocuité :
Manifestations thrombotiques
Décès

Suivi de 30 jours

* Soins habituels : tout traitement (y compris l'abstention thérapeutique) autre que l'andexanet administré dans les 3 heures suivant la répartition aléatoire que le chercheur ou un autre médecin juge approprié.
†Le paramètre d'évaluation principal regroupe les éléments suivants : résultats des examens par imagerie, détérioration neurologique précoce et beso n d'un traitement de rattrapage.
CJPÉ : comité de jugement des paramètres d'évaluation; i.v. : intraveineux.

D'après Connolly, S.J. Présentation donnée au Congrès mondial de l'AVC de 2023, no 0650.

The Medical Xchange

ANNEXA-I

- Issue Primaire: Hémostase (excellente ou bonne) @12 heures

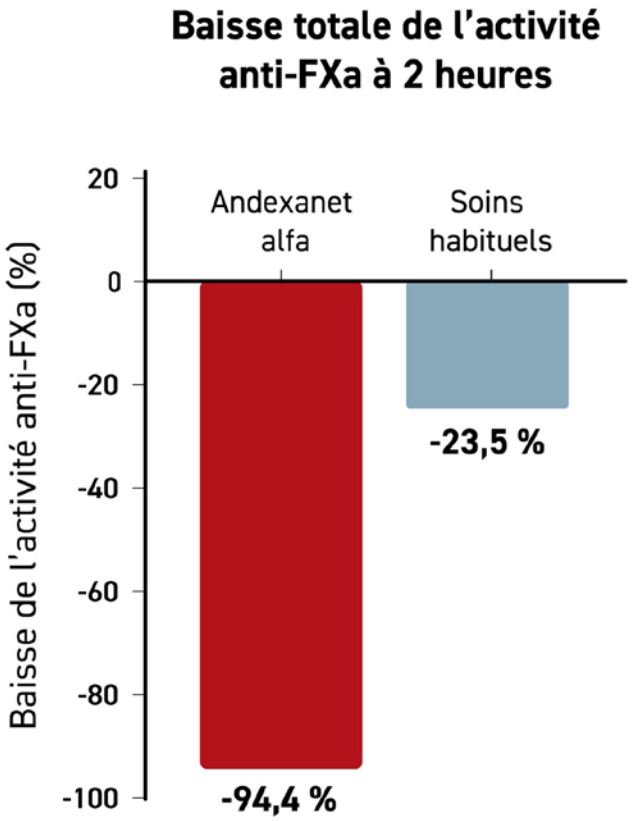
Hémostase EXCELLENTE + **Δ NIHSS <7 points** + **Absence de tx adjuvant 3-12 h post randomisation**

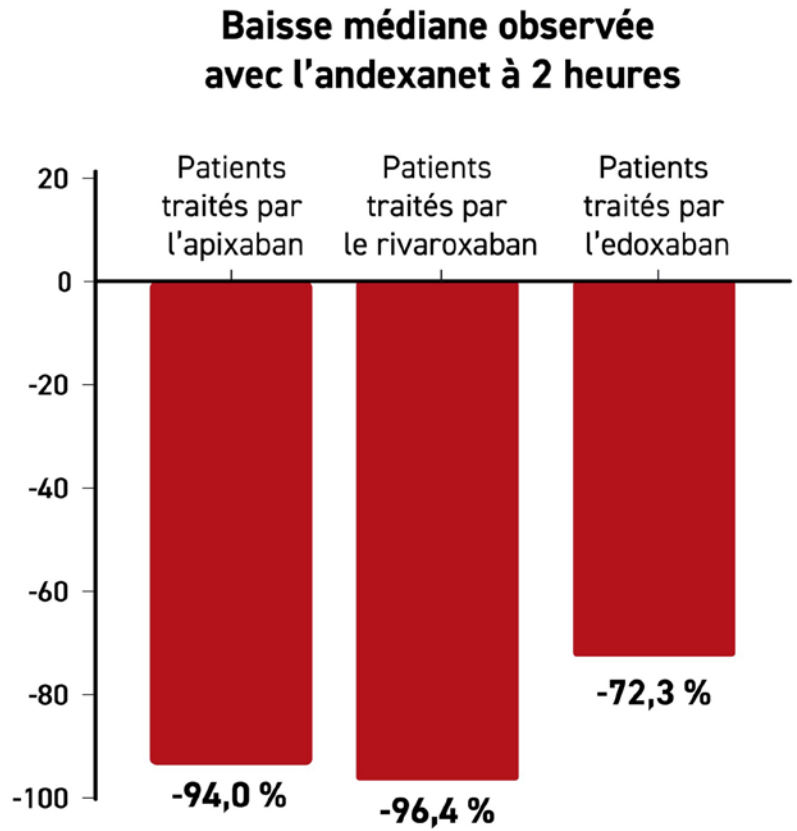
- N=900 patients planifiés, avec analyse intérimaire @ 450 patients
- *TERMINATION PRÉCOCE de l'Étude : critère d'efficacité (juin 2023)*
- Résultats finaux présentés le 10 octobre 2023

ANNEXA-I: POPULATION

paramètre	Fréquence
femmes	45%
âge moyen	79 ans
FA CHA_2DS_2-VASc médian	80-90% 4
ATCD AVC Infarctus myocardique	 20% 10%
Volume médian hématome	10mL
NIHSS	9

Baisse abrupte de l'activité anti-FXa observée avec un agent désactivateur

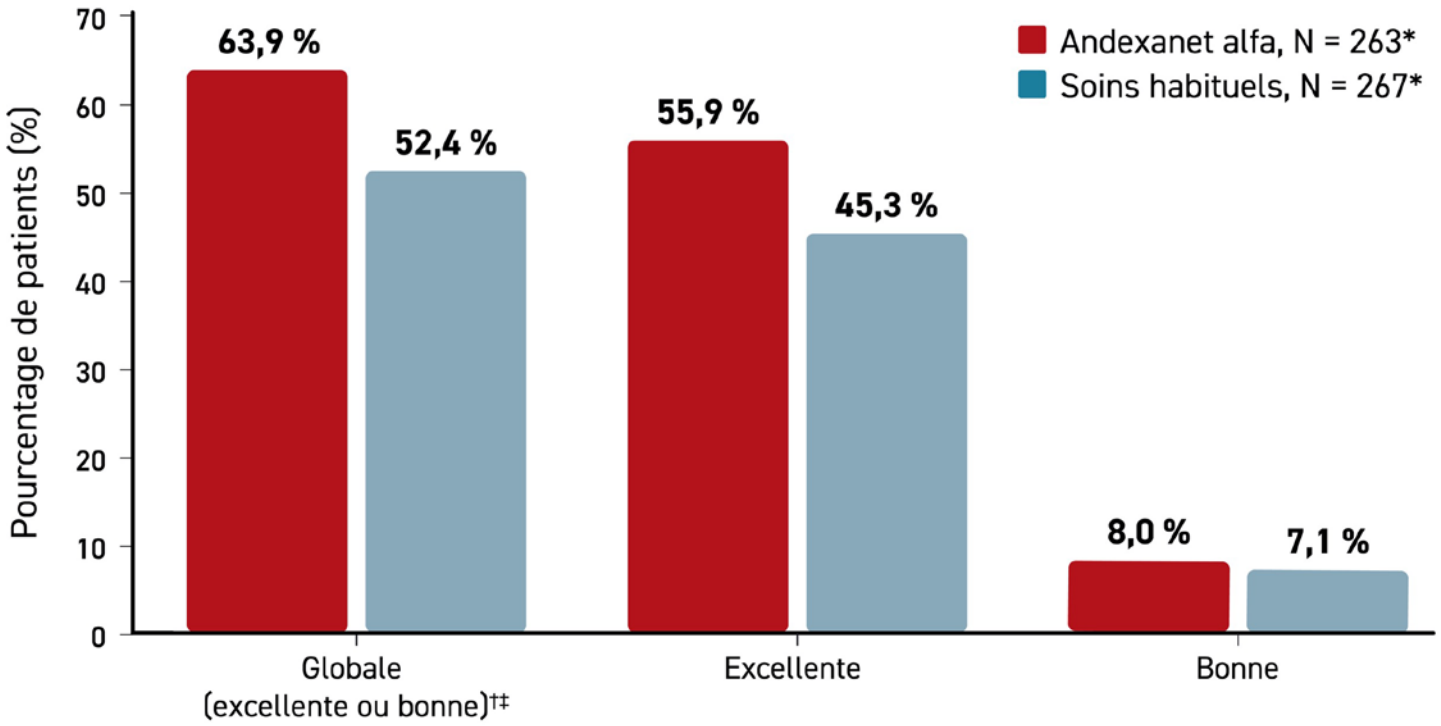




D'après Connolly, S.J. Présentation donnée au Congrès mondial de l'AVC de 2023, no 0650.

The Medical Xchange

Paramètres d'efficacité hémostatique : réponse globale, excellente et bonne



* Population en intention de traiter. † L'augmentation relative des cas d'efficacité hémostatique jugée excellente ou bonne s'est chiffrée à 21 % avec l'andexanet. ‡ L'objectif principal de l'étude était atteint au moment de l'analyse intermédiaire. Efficacité hémostatique jugée bonne ou efficace à 12 heures : andexanet, 67,0 % (150/224) vs soins habituels, 53,1 % (121/228). La différence de proportion entre les patients ayant obtenu une bonne ou une excellente efficacité hémostatique s'élevait à 13,4 % (p = 0,003). Population en intention de traiter, population évaluée en regard du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité, N = 452.

D'après Connolly, S.J. Présentation donnée au Congrès mondial de l'AVC de 2023, no 0650.

The Medical Xchange

ANNEXA-I: RÉSULTATS

	Andexanet alfa	Groupe contrôle
mortalité	27,8%	25,5%
Événements thrombotiques AVC ischémique TEV	10,3% 6,5% 0,8%	5,6% 1,5% 1,0%

ANNEXA-I: CONCLUSIONS

NNT = 10
NNH = 20

- **Augmentation absolue 10%** de *bonne hémostase*
- Pas d'effet sur la mortalité
  - Données sur le **pronostic fonctionnel**???
- **Augmentation absolue 5%** du risque thrombotique

Pour chaque **DEUX** **progressions d'hématome** prévenues, il y aura **UN** **AVC ischémique** supplémentaire

OBÉSITÉ

SELECT

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Robert F. Kushner, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., Tugce K. Oral, M.D., Marie M. Michelsen, M.D., Ph.D., Jorge Plutzky, M.D., Christoffer W. Tornøe, Ph.D., and Donna H. Ryan, M.D., for the SELECT Trial Investigators*

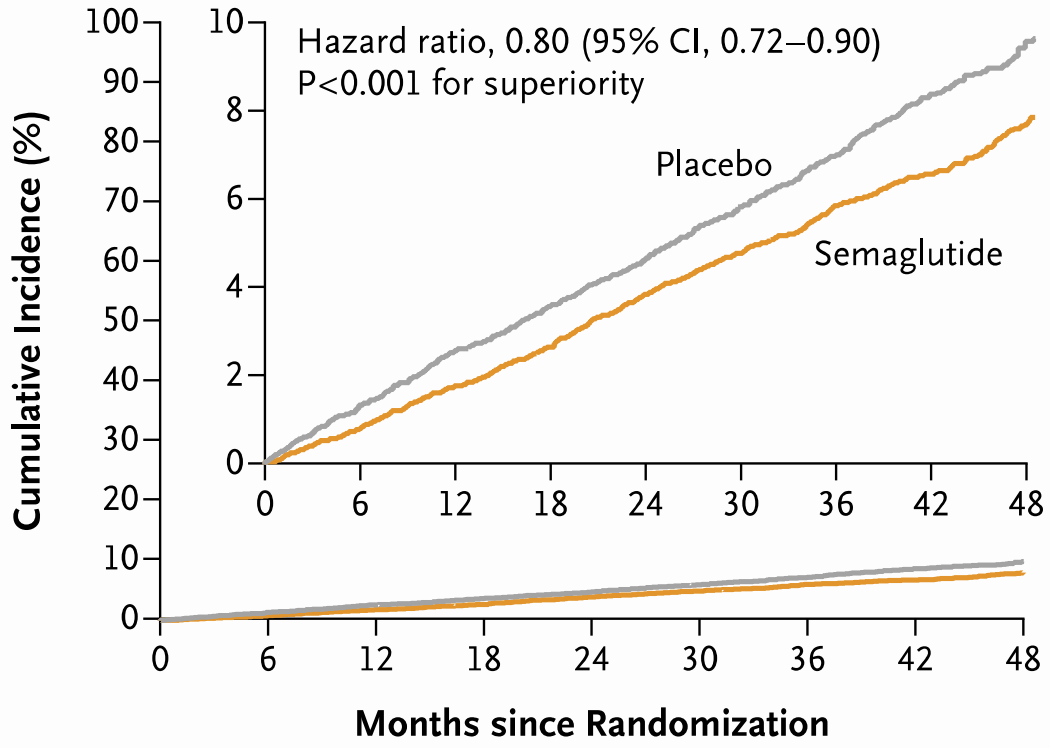
This article was published on November 11, 2023, at NEJM.org.

- Étude multicentrique internationale à répartition aléatoire dissimulée chez 17,604 patients avec ATCD de maladie cardiovasculaire et IMC ≥ 27 kg/m^2 **SANS diabète**.
- Menée entre 2018 et 2021 avec suivi de 39 mois.
- Est-ce que **Semaglutide 2,4 mg** par semaine réduit la survenue des événements cardiovasculaires (3-MACE) contre placebo?

DOI: 10.1056/NEJMoa2307563

SELECT: RÉSULTATS

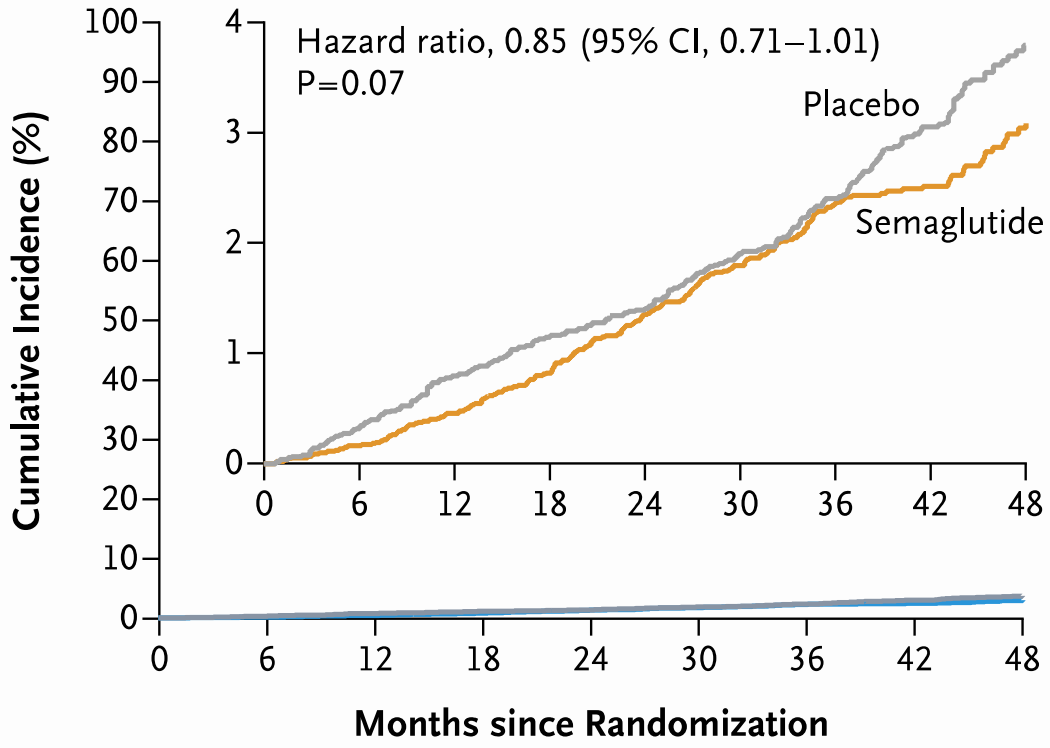
A **Primary Cardiovascular Composite End Point**



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

B **Death from Cardiovascular Causes**



No. at Risk

Placebo	8801	8733	8634	8528	8430	7395	5938	4250	1793
Semaglutide	8803	8748	8673	8584	8465	7452	5988	4315	1832

DOI: 10.1056/NEJMoa2307563

SELECT: CONCLUSIONS

- Bénéfices de Semaglutide 2,4 mg en **prévention secondaire** de maladie cardiovasculaire chez patients **non diabétiques**.
- Confirme les résultats de SUSTAIN-6 chez des patients **diabétiques** (Semaglutide 1 mg)
  - ET de PIONEER-6 (avec Semaglutide par voie orale)
- NNT = 66

DOI: 10.1056/NEJMoa2307563

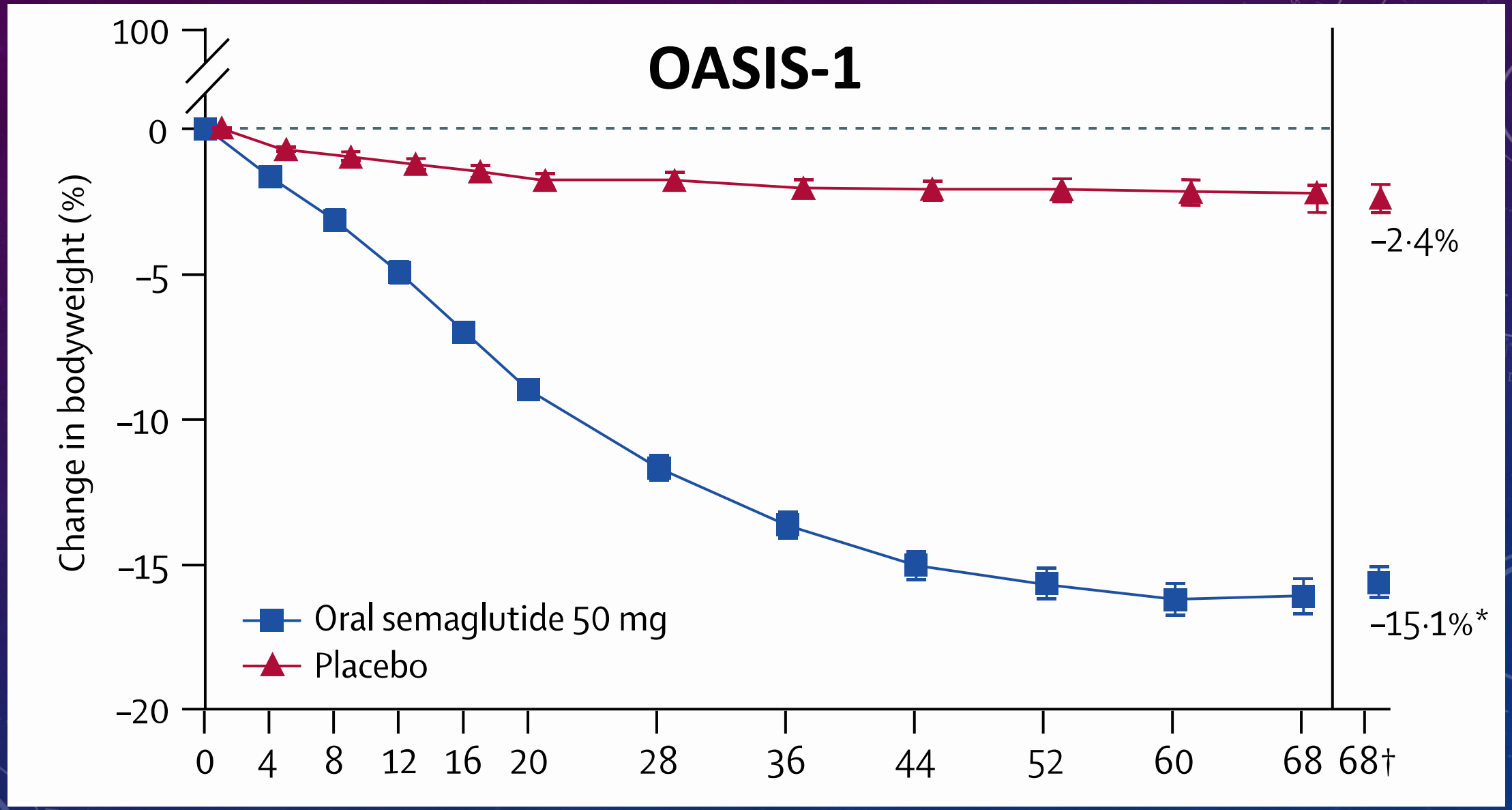
Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

*Filip K Knop, Vanita R Aroda, Ruben D do Vale, Thomas Holst-Hansen, Peter N Laursen, Julio Rosenstock, Domenica M Rubino, W Timothy Garvey, for the OASIS 1 Investigators**

- 667 patients recrutés entre septembre et novembre 2021
- Étude conçue, financée et dirigée par l'industrie
- Semaglutide 50 mg versus placebo
- Suivi de 68 semaines
- Critères d'évaluation primaire:
  - pourcentage du poids corporel perdu
  - Perte de poids de 5%

August 26, 2023

Lancet 2023;402:705-19



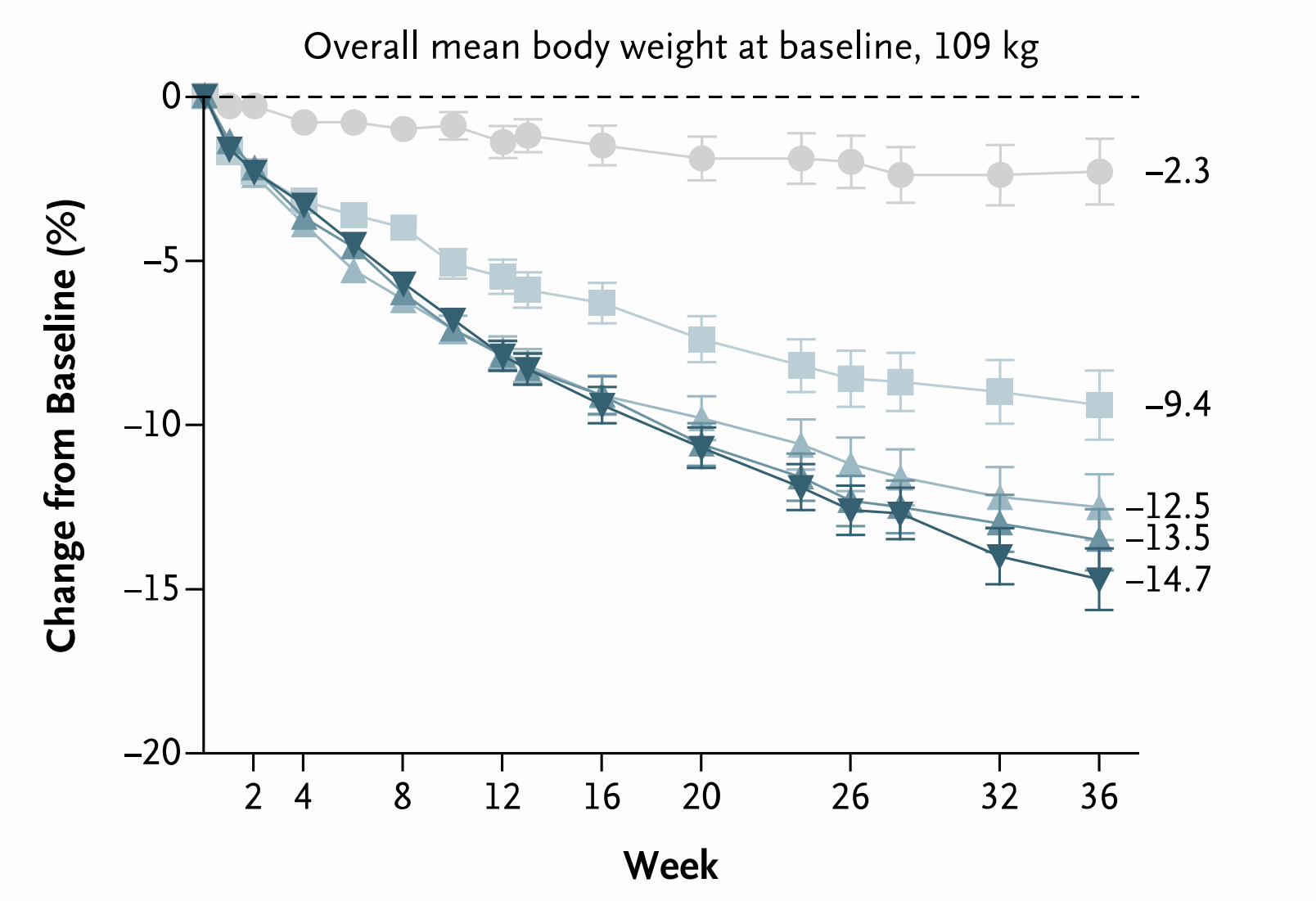
Lancet 2023;402:705-19

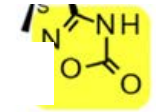
ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 7, 2023 VOL. 389 NO. 10

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

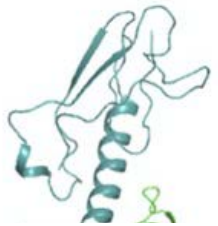
Sean Wharton, M.D., Thomas Blevins, M.D., Lisa Connery, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Sohini Raha, Ph.D., Rong Liu, Ph.D., Xiaosu Ma, Ph.D., Kieren J. Mather, M.D., Axel Haupt, M.D., Deborah Robins, M.S., Edward Pratt, M.D., Christof Kazda, M.D., and Manige Konig, M.D., Ph.D., for the GZGI Investigators*

NEJM 2023;389:877-88


Overall mean body weight at baseline, 109 kg
Change from Baseline (%)
0
−5
−10
−15
−20
2
4
8
12
16
20
26
32
36
Week
−2.3
−9.4
−12.5
−13.5
−14.7



G



SURMOUNT-1

- 2539 adultes avec IMC > 30 kg/m² ou IMC > 27 kg/m² avec complication de l'obésité
  - + Non diabétiques
- Tirzepatide 5, 10 ou 15 mg une fois par semaine contre placebo (1:1:1:1) durant 72 mois
- Critère d'évaluation primaire double:
  - + Pourcentage de diminution du poids
  - + Réduction du poids de 5% et plus

N Engl J Med 2022;387:205-16
DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
NEJM, juillet 2022

ESTABLISHED IN 1812 JULY 21, 2022 VOL. 387 NO. 3

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D., Louis J. Aronne, M.D., Nadia N. Ahmad, M.D., M.P.H., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Lisa Connery, M.D., Breno Alves, M.D., Arihiro Kiyosue, M.D., Ph.D., Shuyu ... Mathijs C. Bunck, M.D., Ph.D., and Adam Stefanski, M.D., Ph.D., for the SURMOUNT-1 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Obesity is a chronic disease that results in substantial global morbidity and mortality. The efficacy and safety of tirzepatide, a novel glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in people with obesity are not known.

METHODS

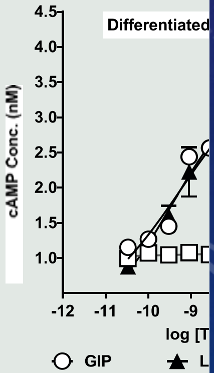
In this phase 3 double-blind, randomized, controlled trial, we assigned 2539 adults with a body-mass index (BMI; the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 30 or more, or 27 or more and at least one weight-related complication, excluding diabetes, in a 1:1:1:1 ratio to receive once-weekly, subcutaneous tirzepatide (5 mg, 10 mg, or 15 mg) or placebo for 72 weeks, including a 20-week dose-escalation period. Coprimary end points were the percentage change in weight from baseline and a weight reduction of 5% or more. The treatment-regimen estimand assessed effects regardless of treatment discontinuation in the intention-to-treat population.

From the Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, and the Section of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT (A.M.J.); the Comprehensive Weight Control Center, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Weill Cornell Medicine, New York (L.J.A.); Eli Lilly, Indianapolis (N.N.A., S.Z., B.L., M.C.B., A.S.); McMaster University, Hamilton, and York University and Wharton Weight Management Clinic, Toronto — all in Ontario, Canada (S.W.); Intend Research, Norman, OK (L.C.); Centro Paulista De Investigação Clínica (Cepic), Sao Paulo (B.A.); and Tokyo Eki Center-Building Clinic, Tokyo (A.K.). Dr. Jastreboff can be contacted at ania.jastreboff@yale.edu ...

A.

B.

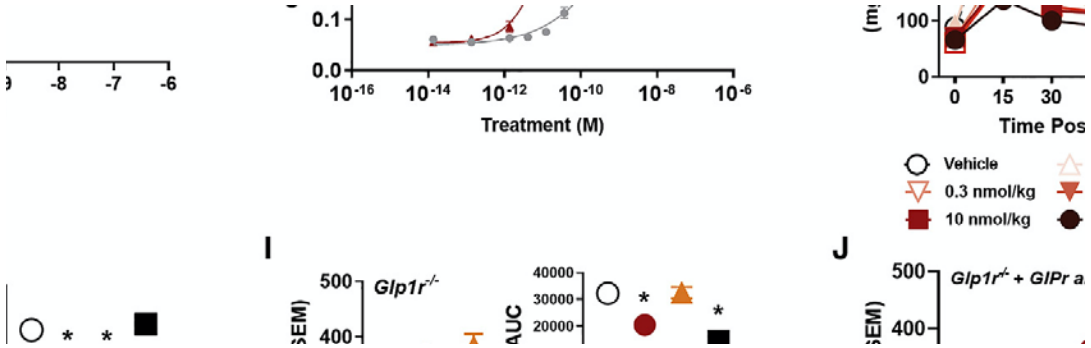
D.



3.2. Preclinical characterization of LY3298176
LY3298176 was designed to be potent at both the GIPR and GLP-1R ... (GIPR K_i = 0.135, ... SEM = 0.23 nM); the ... allow significant target engagement of both receptors ... the receptor ... and approximately 5-fo... binding studies, LY3298176 binds either receptor with high affinity ... (Supplemental Table 1)

Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial

Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D., Lee M. Kaplan, M.D., Ph.D., Juan P. Frías, M.D., Qiwei Wu, Ph.D., Yu Du, Ph.D., Sirel Gurbuz, M.D., Tamer Coskun, M.D., Ph.D., Axel Haupt, M.D., Ph.D., Zvonko Milicevic, M.D., and Mark L. Hartman, M.D., for the Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators*



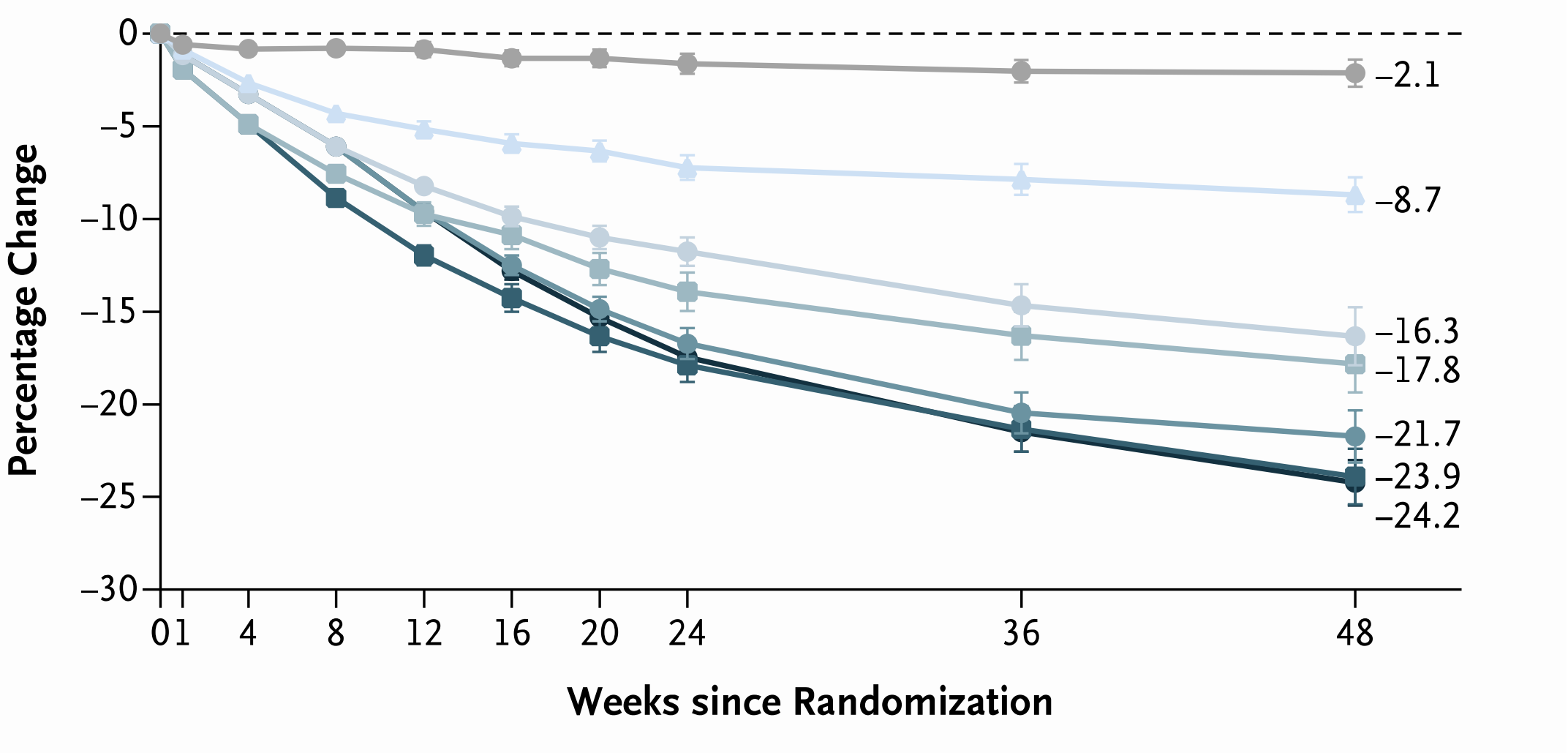
AUGUST 10, 2023

NEJM 2023;389:514-26

RETATRUTIDE TRIPLE AGONISTE GLP-1,GIP ET GLUCAGON

Cell Metabolism 2022;34(9):1234-1247

RETATRUTIDE: PERTE PONDÉRALE



NEJM 2023;389:514-26

PERTE PONDÉRALE CHEZ PATIENTS SANS DIABÈTE

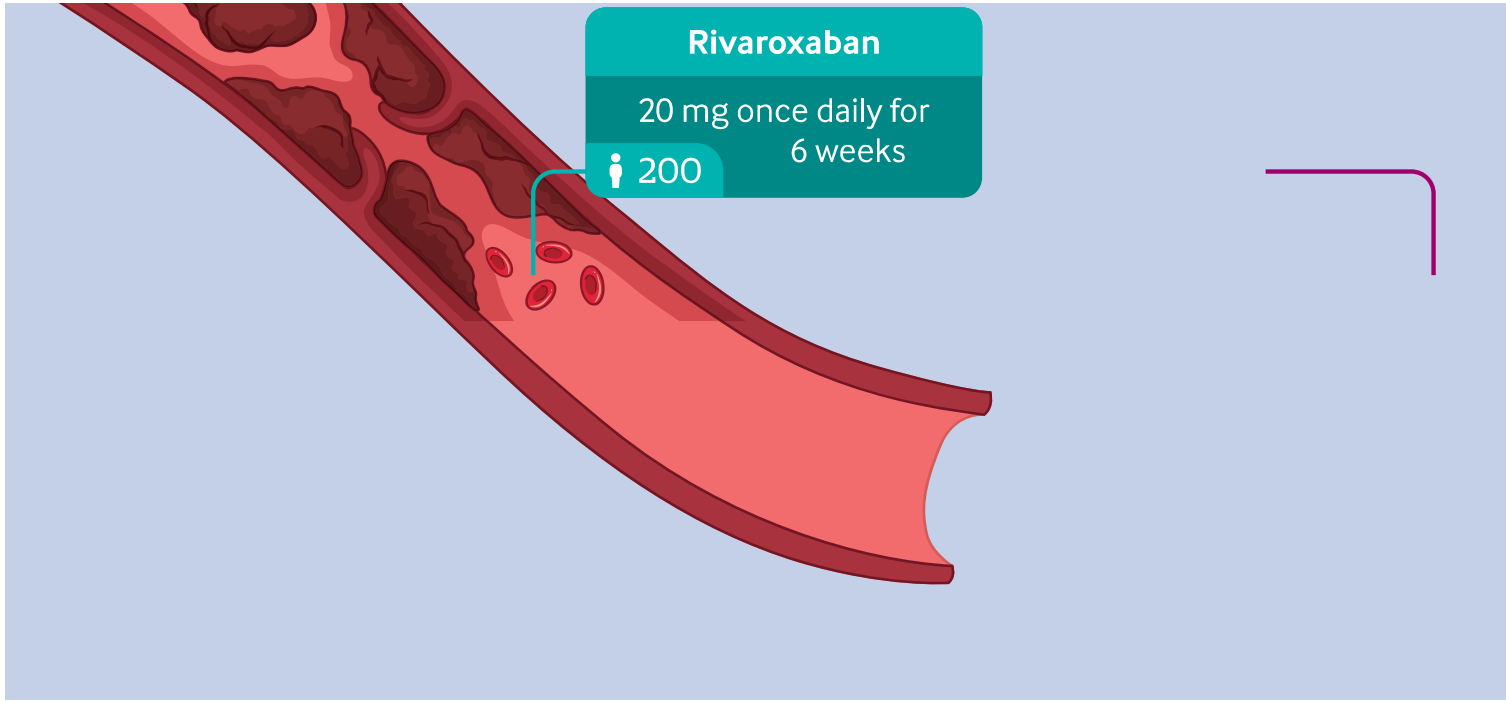
agents	administration	Perte pondérale	Placebo
Liraglutide 3 mg	SC quotidienne	8%	2,6%
Semaglutide 2,4 mg	SC hebdomadaire	14,85%	2,41%
Tirzepatide	SC hebdomadaire	15 à 20,9%	3,1%
Semaglutide 50 mg po	Orale quotidienne à jeun	15,1%	2,4%
Orforglipron	Orale quotidienne	9,4 à 14,7%	2,3%
Retatrutide	SC hebdomadaire	8,7 à 24,2%	2,1%

MERCI POUR VOTRE ATTENTION!

AUTRES ÉTUDES D’INTÉRÊTS

Rivaroxaban treatment for six weeks versus three months in patients with symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: randomised controlled trial

Walter Ageno,[1] Lorenza Bertù,[1] Eugenio Bucherini,[2] Giuseppe Camporese,[3] Francesco Dentali,[1] Matteo Iotti,[4] Gianfranco Lessiani,[5] Roberto Parisi,[6] Paolo Prandoni,[7] Michelangelo Sartori,[8] Adriana Visonà,[9] Elisabetta Bigagli,[10] Gualtiero Palareti,7 on behalf of the RIDTS study group



BMJ 2022;379:e072623

Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial

Siobhan Quenby, Katie Booth, Louise Hiller, Arri Coomarasamy, Paulien G de Jong, Eva N Hamulyák, Luuk J Scheres, Thijs F van Haaps, Lauren Ewington, Shreeya Tewary, Mariëtte Goddijn, Saskia Middeldorp*, for the ALIFE2 Block Writing Committee† and ALIFE2 Investigators*

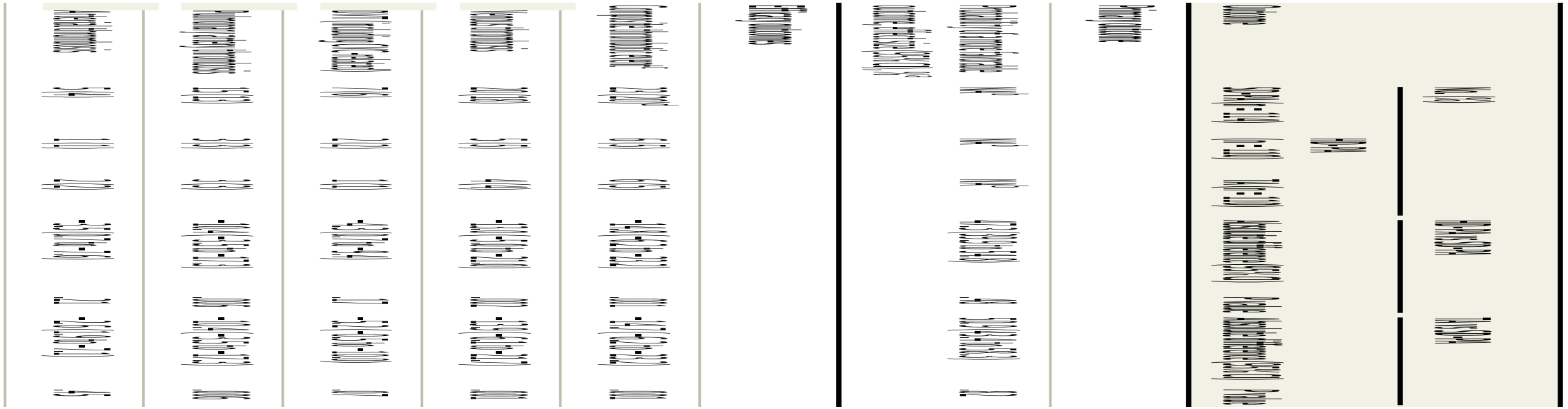
	LMWH (n=162)	Standard care (n=158)	Unadjusted analysis*	Adjusted analysis†	Absolute risk difference
Livebirth	116 (72%)	112 (71%)	1·04 (0·64 to 1·68); p=0·99	1·08 (0·65 to 1·78); p=0·77	0·7% (95% CI −9·2% to 10·6%)
Pregnancy loss	46 (28%)	46‡ (29%)	..	..	..

July 1, 2023

Lancet 2023;402:54-61

Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia

The ANTICOVID Randomized Clinical Trial



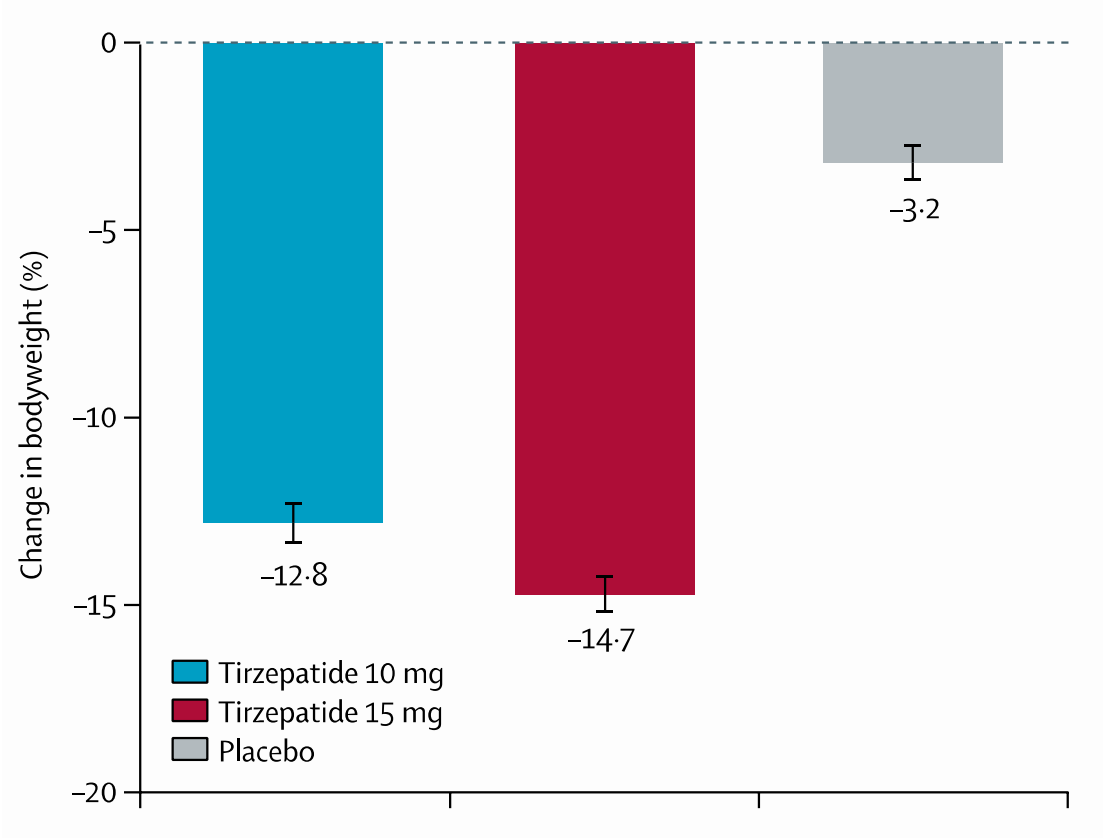
JAMA Intern Med. 2023;183(6):520-531

Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events

Stens NA, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;82(15):1483-1494.

June 2023

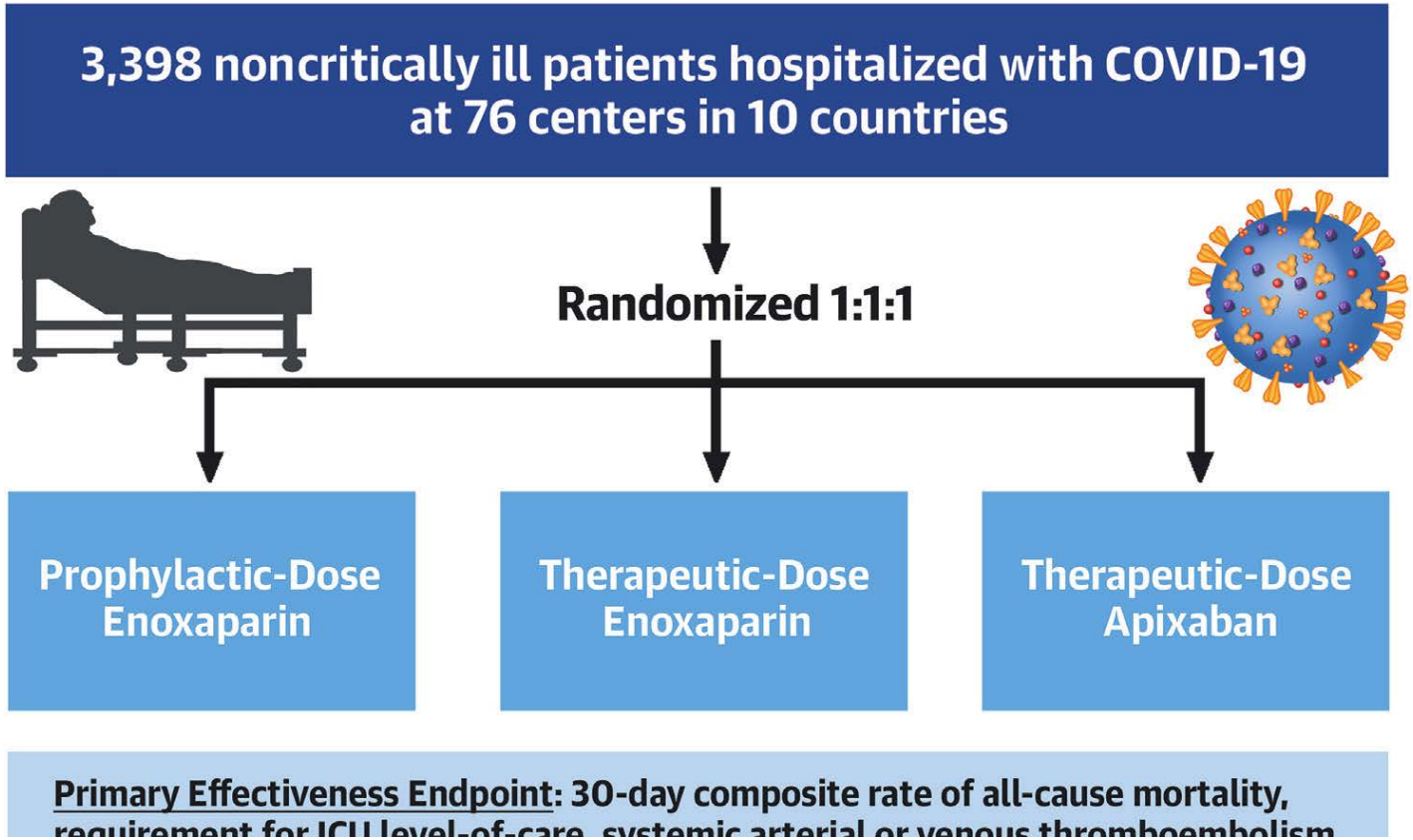
Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial



August 19, 2023

Lancet 2023;402:613-26

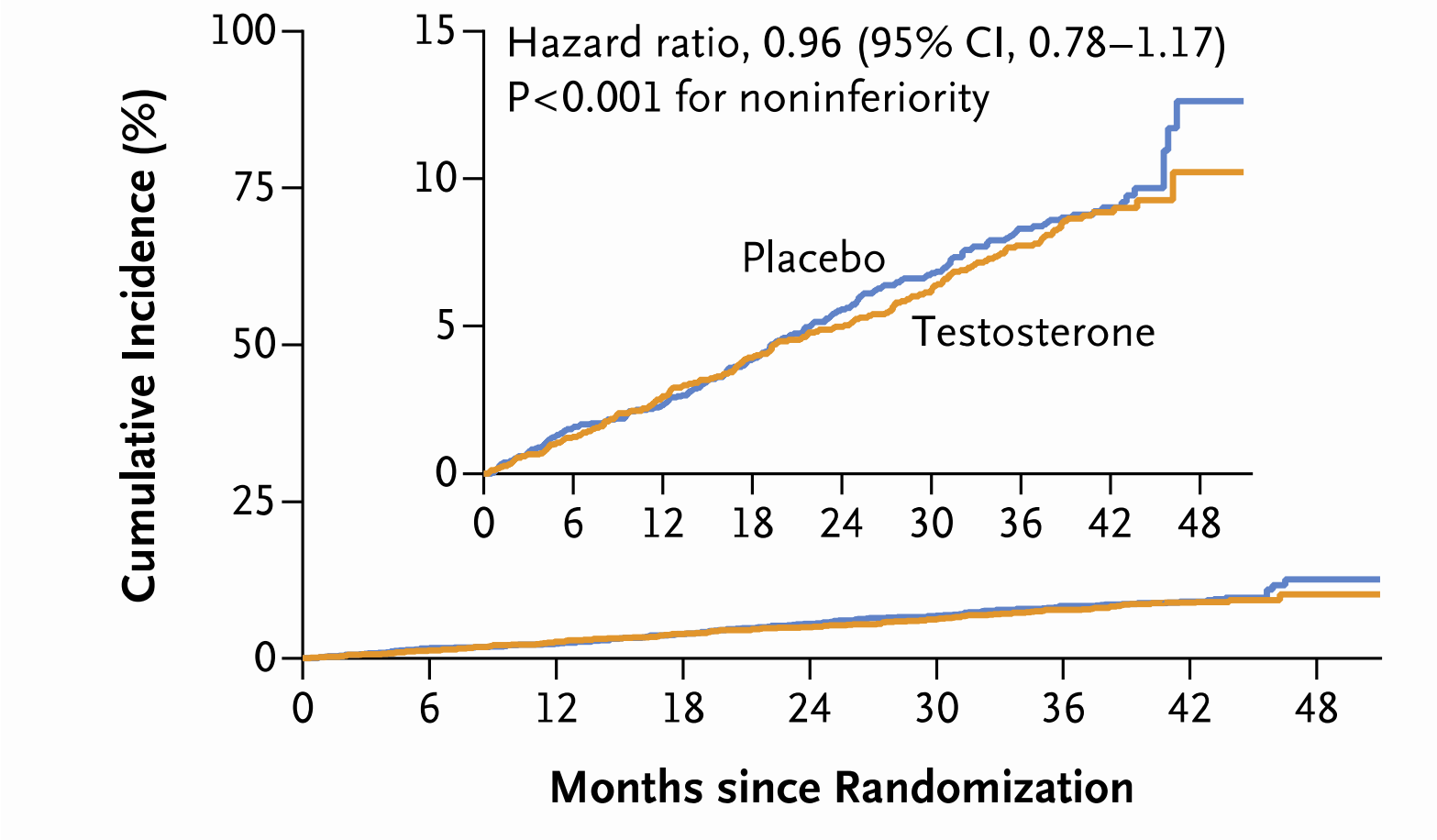
Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19



MAY 9, 2023

J Am Coll Cardiol 2023;81:1747-1762

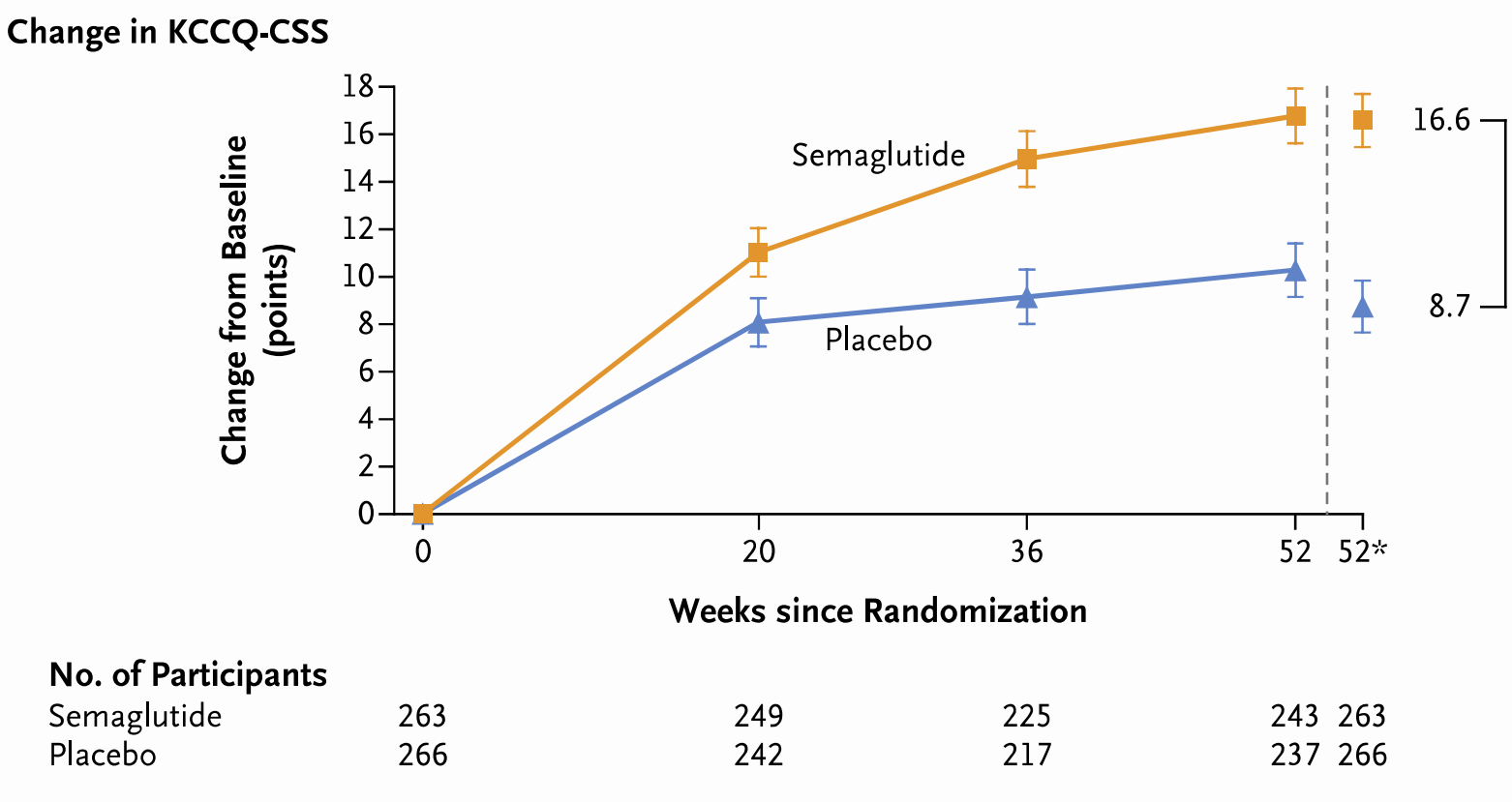
Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy



JULY 13, 2023

N Engl J Med 2023;389:107-17

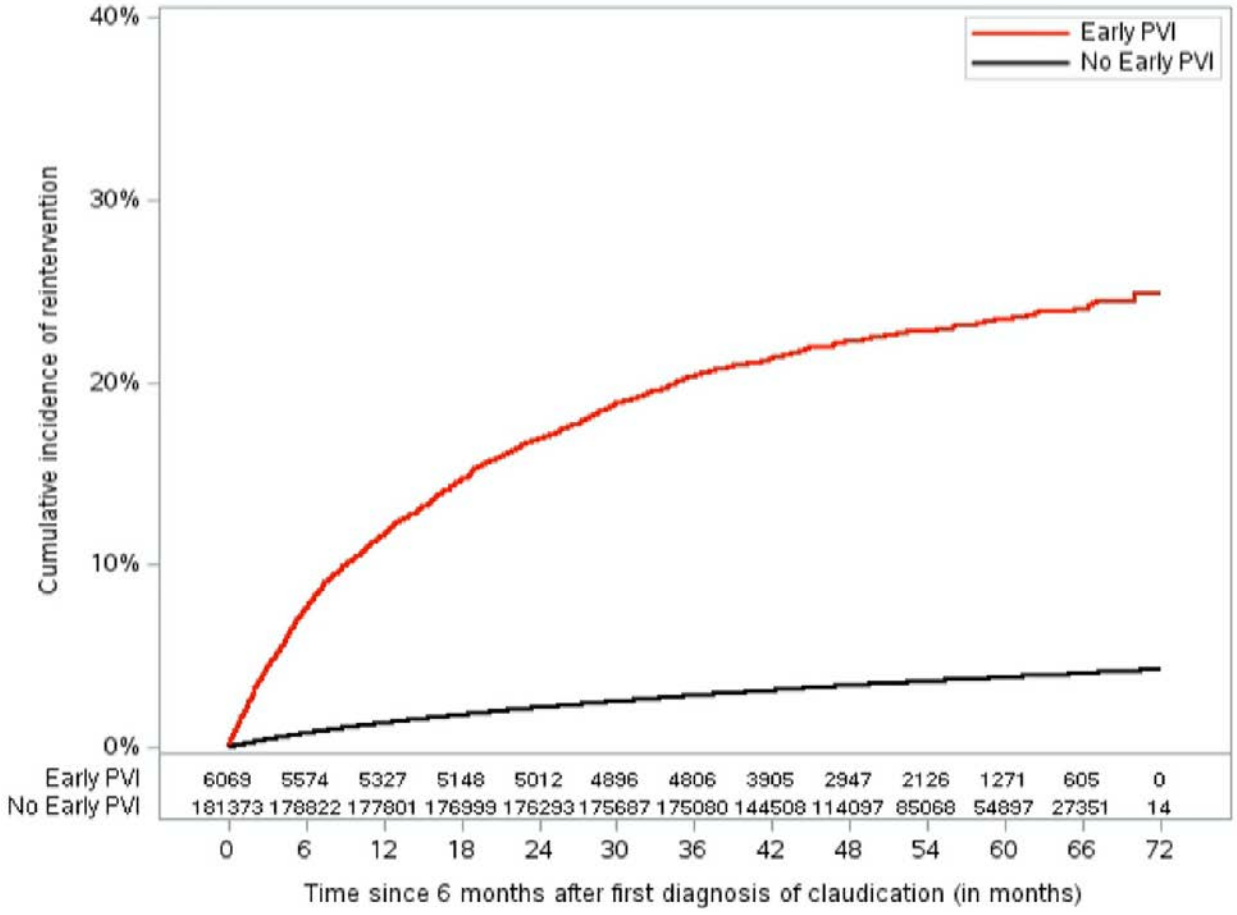
Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity



SEPTEMBER 21, 2023

N Engl J Med 2023;389:1069-84

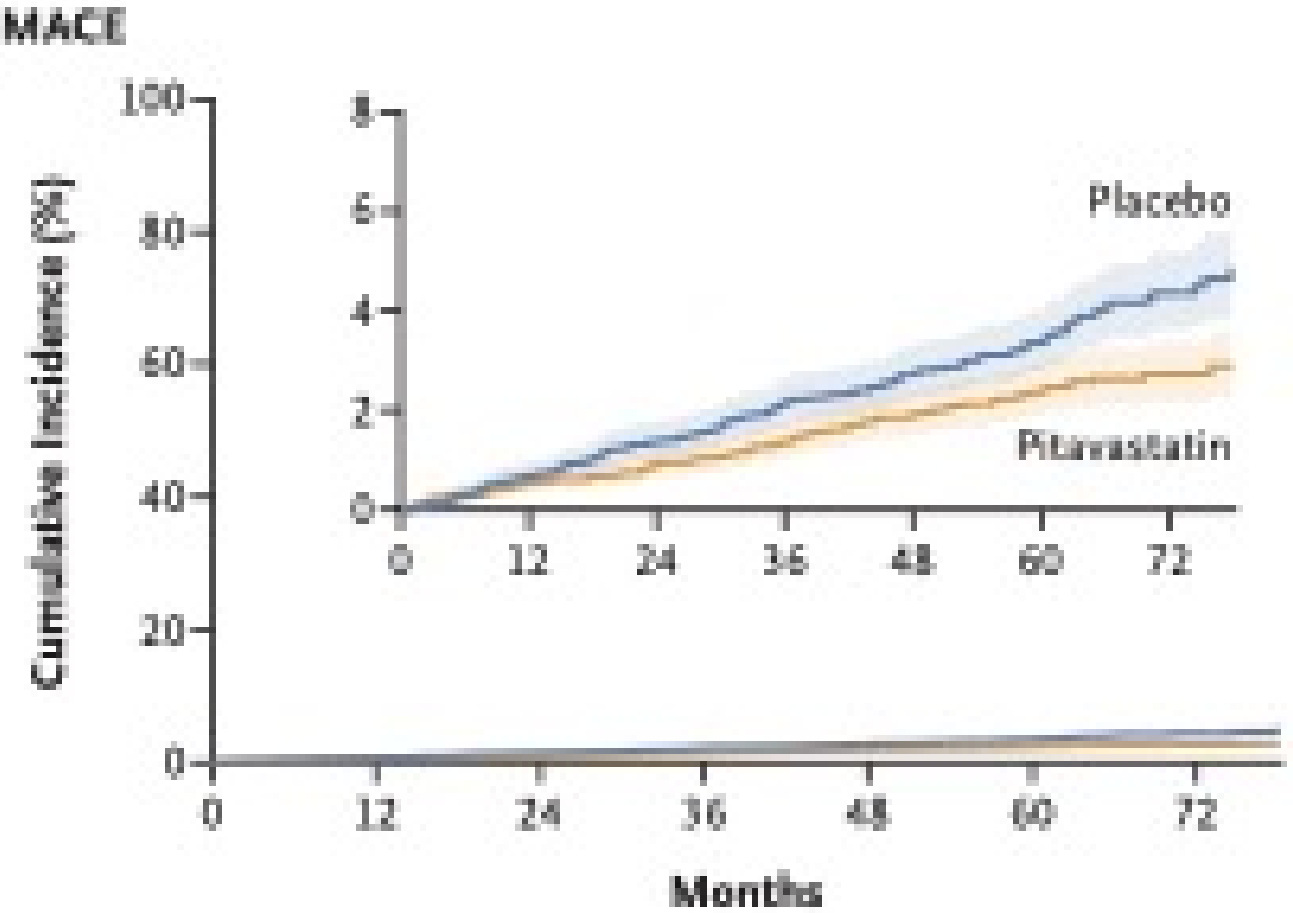
Early peripheral vascular interventions for claudication are associated with higher rates of late interventions and progression to chronic limb threatening ischemia



March 2023

J Vasc Surg 2023;77:836-47

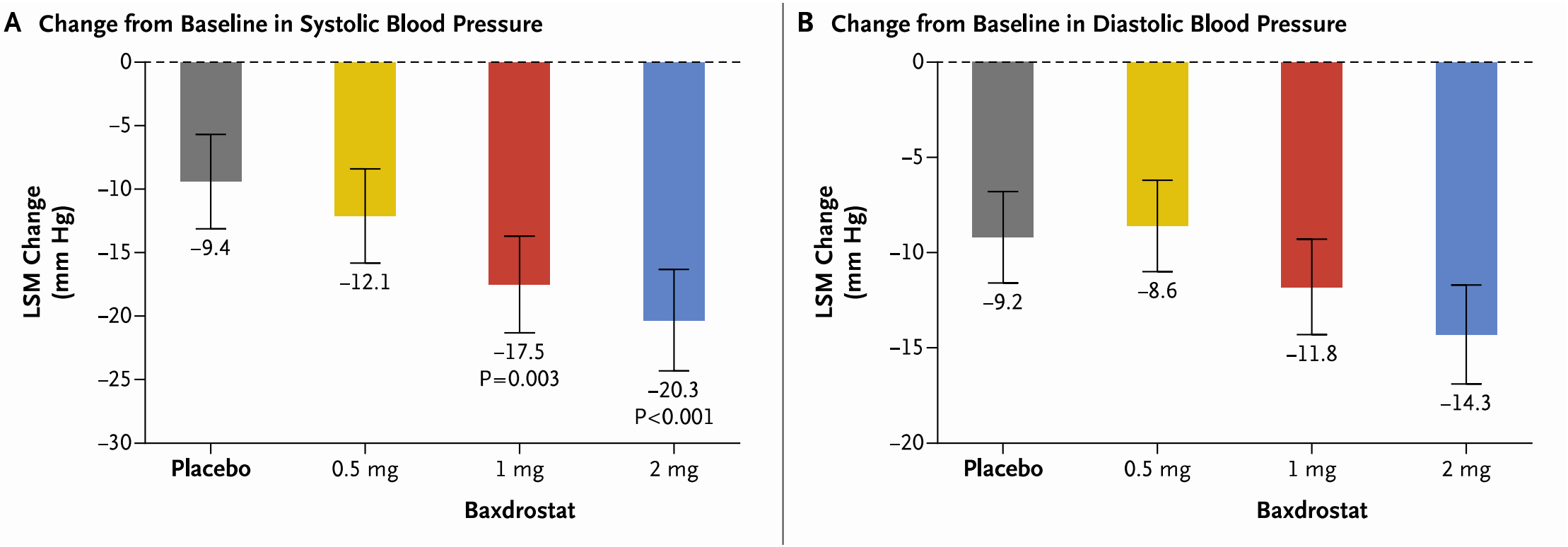
Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection



AUGUST 24, 2023

N Engl J Med 2023;389:687-99

Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension



FEBRUARY 2, 2023

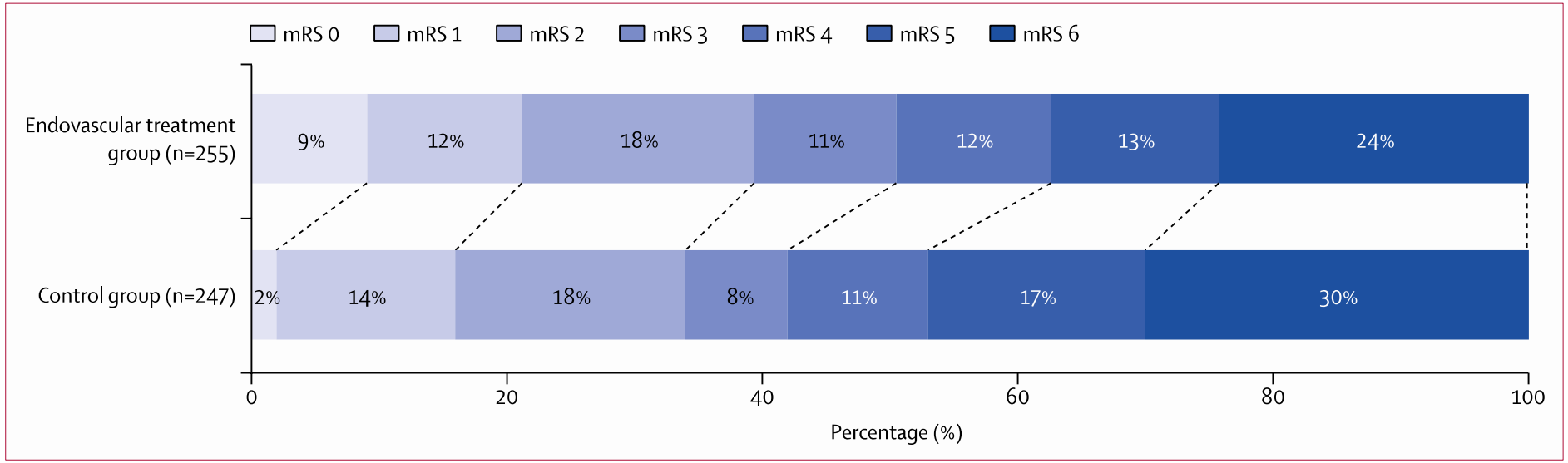
N Engl J Med 2023;388:395-405

Impressive Bleeding Profile With Factor XI Inhibitor in AF

xFurther details from the phase 2b AZALEA trial with the factor XI inhibitor abelacimab (Anthos) show significant reductions in major and clinically relevant nonmajor bleeding compared with rivaroxaban for patients with AF; the risk of stroke was moderate to high.

American Heart Association Scientific Sessions 2023, Late-Breaking Science Abstract in LBS.05

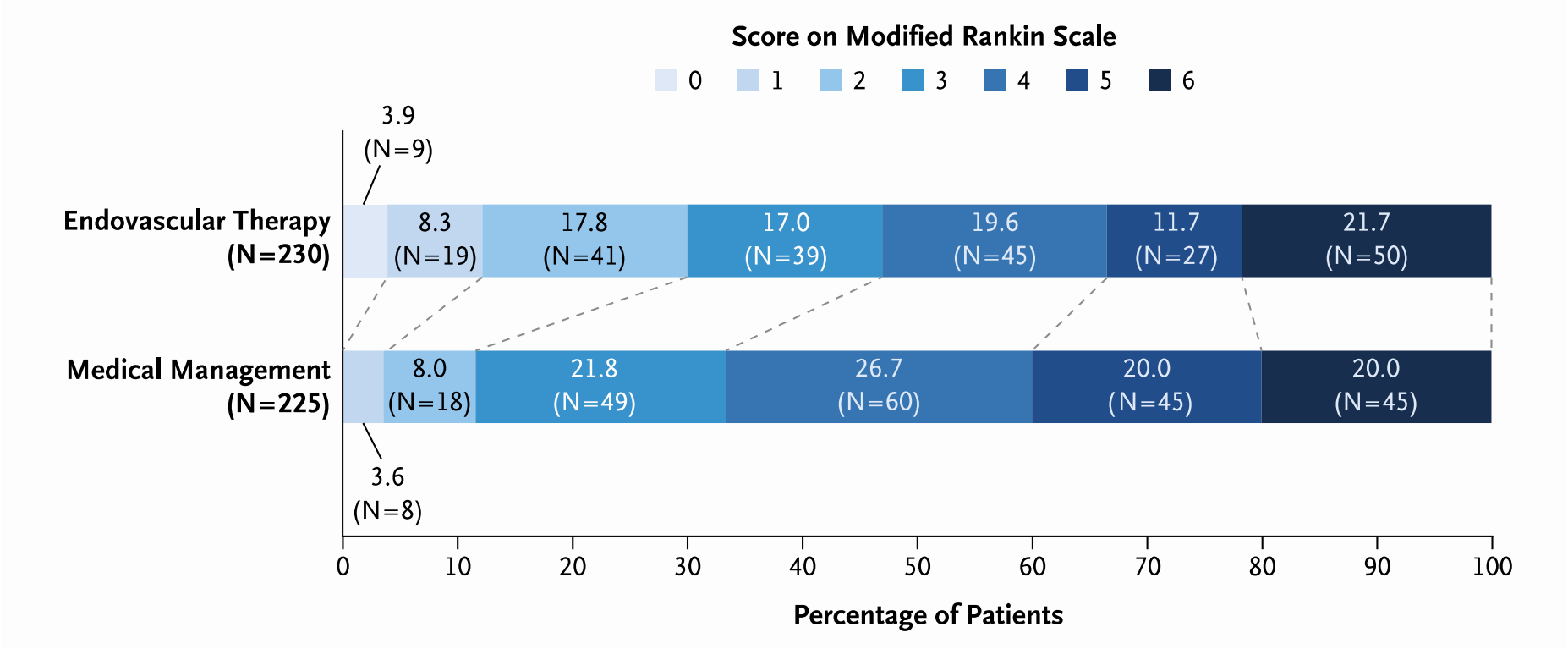
Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial



April 22, 2023

Lancet 2023;401:1371-80

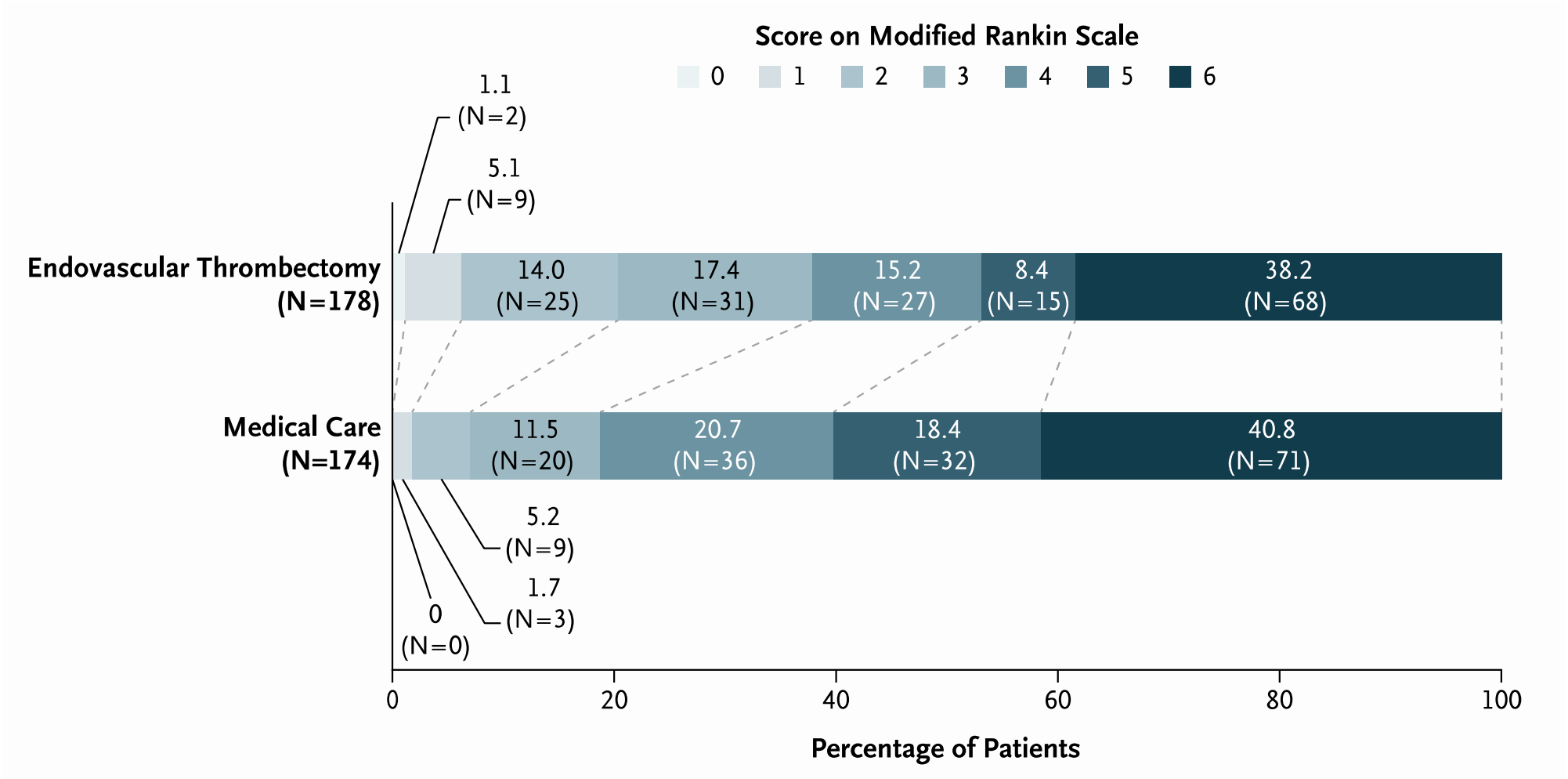
Trial of Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Infarct



APRIL 6, 2023

N Engl J Med 2023;388:1272-83

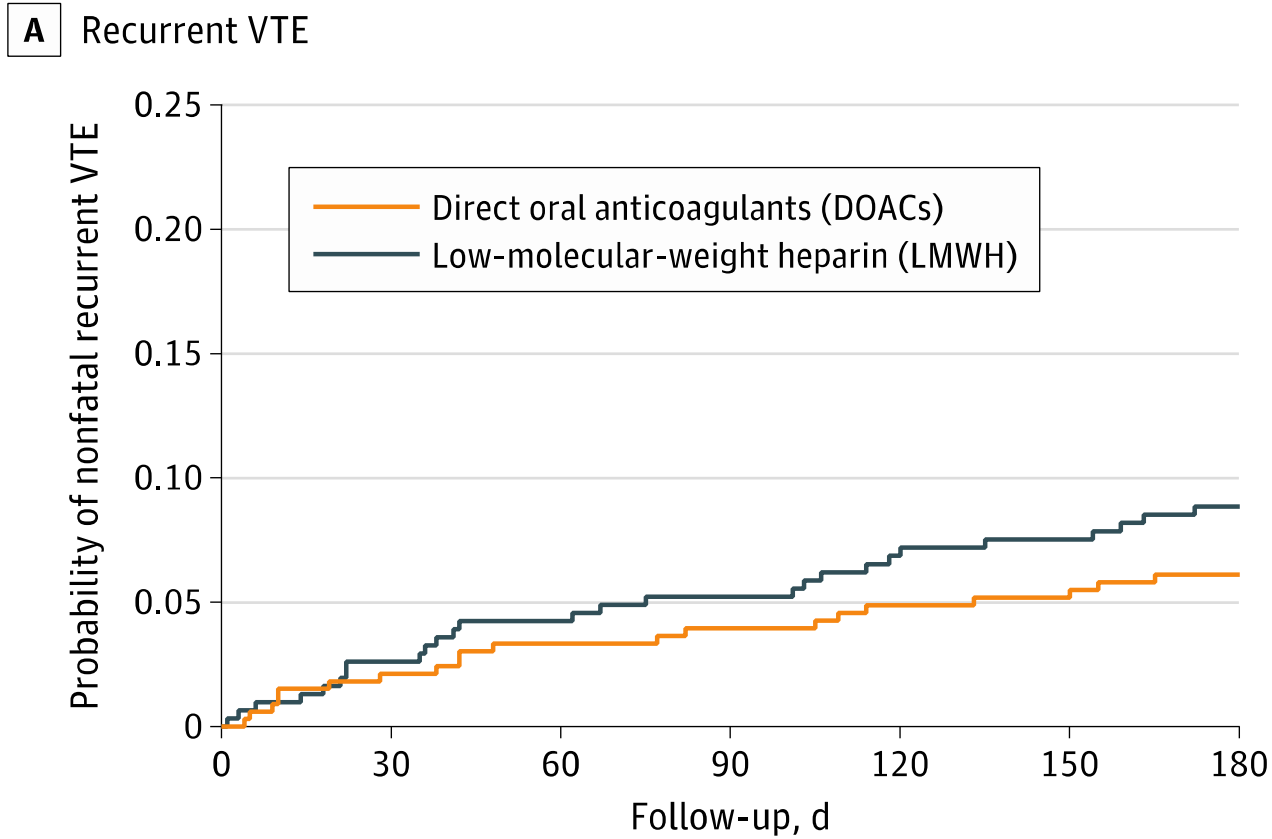
Trial of Endovascular Thrombectomy for Large Ischemic Strokes



APRIL 6, 2023

N Engl J Med 2023;388:1259-71

Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer



June 13, 2023

JAMA 2023;329(22):1924-1933