

# AHA : focus sur les études EMPULSE, RAPID-CABG, REVERSE-IT et AXIOMATIC-TKR

Pr Gabriel Steg, Pr Jean-Philippe Collet

17 novembre 2021

Focus sur les études EMPULSE, RAPID-CABG, REVERSE-IT et AXIOMATIC-TKR présentées au [congrès de l'American Heart Association \(AHA\) 2021](#), avec Gabriel Steg et Jean-Philippe Collet.

[Voir également : [AVATAR, PALACS, lésions du tronc commun : les résultats clés de l'AHA 2021](#) ]

---

## TRANSCRIPTION

**Jean-Philippe Collet** – Bonsoir à tous. Je suis Jean-Philippe Collet, de la Pitié-Salpêtrière et j'ai le plaisir d'être avec le Pr Gabriel Steg de l'hôpital Bichat. Nous sommes à Paris pour parler de [l'AHA 2021](#) et vous faire partager quelques études qui nous ont paru importantes.

**EMPULSE : bénéfique de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque aiguë**

**Jean-Philippe Collet** – Tout d'abord, parlons de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque aiguë : quelles sont les nouveautés ?

**Gabriel Steg** — La saga des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque continue. Finalement, des médicaments développés pour abaisser la glycémie chez le diabète s'avèrent être des traitements redoutables et redoutablement [efficaces de l'insuffisance cardiaque](#). On savait que c'était des traitements préventifs de l'insuffisance cardiaque chez les *diabétiques sans insuffisance cardiaque*, on savait que c'était des traitements préventifs des *récidives chez les diabétiques qui avaient de l'insuffisance cardiaque*, c'était des traitements préventifs des *récidives d'insuffisance cardiaque chez les non-diabétiques qui avaient de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée* et, plus récemment, on a appris que c'était des traitements préventifs des *récidives d'insuffisance cardiaque chez les insuffisants cardiaques qui font de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée* et, maintenant, on apprend que ce sont des traitements de *l'insuffisance cardiaque aiguë* !

**EMPULSE** est une étude, plus petite que les études précédentes comme [EMPEROR-Reduced](#) ou [EMPEROR-Preserved](#), qui a testé l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque aiguë dès les tout premiers jours d'hospitalisation et qui montre un bénéfice tout à fait clair de l'empagliflozine. Et c'est à nouveau un tir cadré, si je puis dire, pour cette classe de médicaments. C'est assez spectaculaire de voir une classe de médicaments qui dans tous les essais sont quasi systématiquement positifs – c'est vrai avec l'empagliflozine dans EMPULSE, mais on a quand même des raisons de penser que c'est un effet de classe et que cela n'est pas limité à ce médicament. C'est un résultat qu'on pouvait un peu prédire, puisque nous avons déjà testé cette classe dans l'insuffisance cardiaque post-aiguë, c'est à dire des patients qui quittaient l'hôpital après décompensation cardiaque aiguë dans [SOLOIST](#), avec la sotagliflozine, et on avait déjà observé un succès retentissant chez les malades graves et donc, là, quand on prolonge encore en allant en phase encore plus aiguë et on peut presque se demander si demain ce ne sera pas un traitement d'urgence de l'œdème aigu du poumon. En tout cas, encore un résultat positif pour cette classe de médicaments – je crois que c'est vraiment une classe très intéressante.

**Jean-Philippe Collet** – Ils définissaient comment l'insuffisance cardiaque aiguë, alors ?

**Gabriel Steg** — Ce sont des patients qui sont hospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque aiguë avec des œdèmes pulmonaires – pas des chocs cardiogéniques, mais des œdèmes pulmonaires ou de la dyspnée nécessitant une hospitalisation, avec élévation des marqueurs et congestion pulmonaire. Donc c'est vraiment de l'insuffisance cardiaque aiguë telle qu'on l'hospitalise dans nos unités de soins intensifs au quotidien.

**Jean-Philippe Collet** – Le bénéfice est-il immédiat ? Quid de la divergence des courbes ?

**Gabriel Steg** — Le bénéfice est immédiat. Je crois que c'est un élément important et cela se poursuit avec des bénéfices non seulement sur les événements cliniques (et c'était essentiellement la réhospitalisation) en plus des bénéfices de qualité de vie. Les études de qualité de vie, ça « barbe » un peu tout le monde, mais c'est quand même quelque chose qui est important lorsqu'on arrive à le mesurer de façon précise et je crois que dans l'insuffisance cardiaque, prévenir la réhospitalisation, améliorer la qualité de vie, ce sont des éléments extrêmement importants pour une maladie chronique qui amène les malades à l'hôpital de façon récidivante.

**RAPID CABG : chirurgie 3 jours après l'arrêt du ticagrelor**

**Gabriel Steg** — Deuxième étude et deuxième volet : il y a aussi eu des études de chirurgie, en particulier une chez les patients sous ticagrélol et qui s'appelle **RAPID CABG** .

**Jean-Philippe Collet** – Oui, encore une étude qui a été un coup de cœur, parce qu'elle est pragmatique, ce sont des petits effectifs et c'est une question importante qu'on vit tous les jours. Il s'agissait de savoir quand on doit opérer des patients qui sont exposés au ticagrélol pour syndrome coronarien aigu et qui ont une indication de pontage – combien de temps faut-il attendre ? Est-ce qu'il faut attendre trois jours, comme le disent les recommandations européennes ? Est-ce qu'il faut attendre 5 à 7 jours, comme le disaient plutôt les recommandations nord-américaines ? L'équipe de Jean-François Tanguay, au Canada, a évalué cela en randomisant des patients qui devaient bénéficier de cette chirurgie de pontage pour avoir une chirurgie précoce versus une chirurgie différée. Ils ont donc randomisé 140 patients – 72 dans chaque groupe, exactement – et ils ont regardé les événements hémorragiques qui surviennent pendant l'hospitalisation. Ce sont des événements hémorragiques sévères qui sont définis par nos critères classiques de la chirurgie périopératoire – classe 3 ou 4 de BARC.

**Résultats** : Ils démontrent, dans cette étude de non-infériorité, qu'il n'y a absolument aucune différence de la chirurgie précoce par rapport à la chirurgie plus différée – donc cela ne sert pas à grand-chose d'attendre – et qu'il n'y a pas eu plus de transfusion dans un groupe que dans l'autre, alors que dans le groupe chirurgie précoce, l'inhibition plaquettaire (puisque'ils ont regardé cela aussi) était évidemment plus importante, comme on pouvait s'y attendre, puisque les patients étaient encore davantage exposés à l'effet du médicament. C'est important, parce qu'on a toujours, en tant que cardiologue interventionnel, peur d'arrêter ces médicaments ; les chirurgiens et les anesthésistes ont peur que cela fasse saigner... Je pense qu'on peut être rassuré. Donc on peut opérer les patients dès le troisième jour. C'est le message pratique.

**REVERSE-IT : le bentracimab (inhibiteur du ticagrélol) chez les patients avec hémorragie grave ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente**

**Gabriel Steg** – J'ai une variation sur le même thème. Je suis co-investigateur d'une étude qui a été présentée et qui s'appelle **REVERSE-IT** : elle porte non pas sur le timing de la chirurgie, mais sur un antagoniste du ticagrélol pour soit les malades qui doivent avoir une chirurgie urgente, soit les malades qui ont une hémorragie grave menaçant le pronostic vital – hémorragie digestive importante, hémorragie intracrânienne – et où on a besoin d'un antagonisme immédiat. Il y a un anticorps monoclonal qui s'appelle le bentracimab, dont on avait déjà montré sur le plan pharmacocinétique qu'il était efficace, et efficace rapidement chez les volontaires sains. C'est une étude chez les patients qui doivent être opérés en urgence ou qui ont eu un saignement majeur, et où on regarde l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la réversion de l'action antiplaquettaire, on regarde s'il y a un rebond de l'agrégation plaquettaire et de thrombose, on regarde la tolérance clinique d'un médicament qui se donne en perfusion pendant 16 h.

**Résultats** : Cela donne effectivement une réversion de l'effet quasi immédiat, en quelques minutes – c'est un élément très important, notamment lorsqu'on songe aux hémorragies intracérébrales. Cette réversion est constante, elle est soutenue au moins 16 heures et se prolonge encore quelques heures après l'arrêt de la perfusion. Elle est bien tolérée sans qu'il n'y ait d'effets secondaires notables. Et, en particulier, il n'y a pas de rebond des paramètres d'agrégabilité plaquettaire à l'arrêt et il n'y a pas de thrombose qui a été rapportée à la perfusion de l'antagoniste – parce que c'est toujours une crainte lorsqu'on a ces patients qui sont des patients instables qui, par définition, avaient besoin de ticagrélol ; si on réverse le médicament, est-ce qu'on ne va pas avoir une hypercoagulabilité ? Il y a évidemment des événements thrombotiques, mais ils sont plus liés à la suppression de l'effet antiplaquettaire, à la suppression de la protection et donc au retour à l'état de base prothrombotique, qu'à un rebond d'agrégabilité plaquettaire.

Ce sont les résultats d'une analyse intérimaire sur environ la première centaine de patients. L'étude continue pour inclure plus de patients qui ont des saignements actifs – elle devrait se terminer avec environ 200 patients –, mais les résultats de l'analyse intérimaire sont déjà sous presse dans la revue en ligne du *New England Journal of Medicine* qui s'appelle *NEJM Evidence*, et je pense que c'est un élément important et intéressant, et assez complémentaire de la stratégie de RAPID CABG qui, elle, s'intéresse plutôt à des pontages aorto-coronaires semi-électifs.

**Jean-Philippe Collet** – Je pense que cette étude est importante parce que lorsqu'on regarde l'effet de la transfusion avec le ticagrélol, c'est toujours un effet qui est incertain, qui est très variable et donc c'est bien d'avoir un inhibiteur...

**Gabriel Steg** – Oui. La transfusion plaquettaire ne résout pas du tout les problèmes. On pourrait croire intuitivement que cela marche, mais les équipes françaises, et en particulier l'équipe de Bordeaux, mais aussi les équipes parisiennes, ont bien montré que la transfusion plaquettaire est inefficace pour réverser l'effet du ticagrélol, puisqu'il est toujours circulant et qu'il est toujours capable d'inhiber le récepteur.

**AXIOMATIC-TKR : milvexian (anti-XI) vs énoxaparine en chirurgie orthopédique**

**Jean-Philippe Collet** – Y-a-t'il d'autres nouveautés ? On a vu qu'il y a eu des présentations sur les anti-XI, sur lesquels on fonde beaucoup d'espoir.

**Gabriel Steg** – Oui, il arrive une nouvelle classe d'anticoagulants : les « nouveaux nouveaux ». On a eu les nouveaux, qui maintenant ne sont plus nouveaux, les NOAC, et maintenant on a les « nouveaux nouveaux », qui sont des anti-XI. L'idée d'inhiber les anti-XI activés est d'avoir un médicament qui, en théorie, sur les modèles animaux ou sur les données cliniques dont on dispose chez les patients qui ont des déficiences de l'hémostase, pourrait inhiber la thrombose en préservant l'hémostase. Autrement dit, garder l'hémostase physiologique, mais empêcher la thrombose pathologique... Donc un médicament antithrombotique qui préviendrait les accidents thrombotiques sans faire saigner, pour caricaturer ou exagérer un peu le trait. C'est une promesse que ceux qui sont un peu anciens, comme toi et moi, ont déjà entendu dans le passé, donc je pense qu'il faut faire preuve d'un sain scepticisme quand on entend cette promesse. Mais une étude, au

moins, de phase 2 dans la chirurgie orthopédique, dans la prophylaxie de la thrombose veineuse sur la chirurgie orthopédique, a été présentée à l'AHA : elle s'appelle **AXIOMATIC-TKR** (aussi [publiée dans le NEJM](#)) et elle s'intéresse à une comparaison entre l'énoxaparine, qui est le traitement prophylactique assez classique pour beaucoup de chirurgiens orthopédiques qui font des prothèses de genou, et ce médicament anti-XI qui, en l'occurrence, s'appelle le milvexian, avec plusieurs doses et plusieurs régimes qui ont été testés.

**Résultats** : on observe que lorsqu'on donne des doses croissantes de milvexian, on est assez notablement plus efficace sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse avec environ 4 % d'événements sous ce médicament contre 20 % avec l'énoxaparine et, par contre, on n'a pas d'excès du tout d'hémorragie par rapport à l'énoxaparine, puisque le taux d'hémorragie est de 4 % dans les deux groupes. On a donc un médicament qui ne fait pas saigner, mais qui serait plus efficace. Il va falloir maintenant passer de cette phase 2 aux essais dans la maladie artérielle, que ce soit les syndromes coronariens aigus, la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation atriale, et même, éventuellement, le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique, parce que c'est un domaine où on a besoin d'avoir des médicaments efficaces et sûrs. Il y aura certainement des comparaisons multiples entre cette nouvelle classe de médicaments et les traitements habituels, mais il y a peut-être là un espoir d'améliorer le rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant, ce qui serait, évidemment très utile pour nos patients.

On a donc un médicament qui ne fait pas saigner, mais qui serait plus efficace. Pr Gabriel Steg

**Jean-Philippe Collet** – Ils inhibent la phase contact, donc il y a peut-être un espoir aussi pour les dispositifs médicaux implantables ?

**Gabriel Steg** – Absolument. C'est très important pour les dispositifs implantables et en particulier les valves mécaniques – tu fais bien de souligner ce point – puisque c'est un problème qui en quantité n'est pas très grand, ce n'est pas beaucoup de patients, mais on est très embêté lorsqu'on doit continuer à donner les antivitamines K aux porteurs de prothèses valvulaires mécaniques, et aujourd'hui on sait que dans l'état actuel de la littérature, les anticoagulants oraux directs qui ont été testés n'ont pas donné de bons résultats, et c'est une contre-indication – il faut rester aux AVK pour ces malades-là. Donc il y a un espoir que cette nouvelle classe de médicaments anti-XI pourrait être une solution à ce problème. Je crains, malheureusement, que ce ne soit pas les premières indications qui soient évaluées dans la littérature, parce que c'est un potentiel de malades qui, probablement, n'intéresse pas en premier chef les industriels, mais je pense que cela fait partie des choses, si cette classe de médicaments devait s'avérer utile, qu'il faudra absolument l'étudier et je devrais rajouter que ces premiers [résultats de l'étude AXIOMATIC sont en ligne](#) dans le *New England Journal of Medicine*.

**Jean-Philippe Collet** – C'est une classe assez hétérogène... Il y a des oligonucléotides antisens, il y a des inhibiteurs directs... On a l'impression qu'il y a des différences, ou on ne le sait pas trop encore ?

**Gabriel Steg** – Il y a des différences de délai d'action et de durée l'action. Quand on utilise un oligonucléotide antisens, on a un effet qui est lent à apparaître qui est très prolongé, avec les petites molécules, ou avec les anticorps monoclonaux on peut avoir des effets complètement différents, beaucoup plus rapides et beaucoup moins soutenus. Ce qui, évidemment, est le plus porteur d'espoir ce sont les médicaments oraux, qui ne sont pas des oligonucléotides antisens ni des anticorps monoclonaux, mais des petites molécules qui devraient permettre d'avoir un effet suffisamment soutenu pour permettre une administration quotidienne, mais suffisamment réversible pour que si jamais il y a un événement hémorragique on n'ait pas à utiliser des antagonistes injectables nécessairement. On va voir – cela va être extrêmement intéressant à tester, et il y a plusieurs grandes compagnies qui ont ces médicaments, donc il va y avoir toute une flopée d'essais cliniques sur ce sujet...

**Jean-Philippe Collet** – Donc de l'espoir et du travail.

**Gabriel Steg** – Exactement.

**Jean-Philippe Collet** – Merci beaucoup Gabriel, et merci à tout le monde d'avoir partagé ce moment avec nous.

[Voir également : [AVATAR, PALACS, lésions du tronc commun : les résultats clés de l'AHA 2021](#) ]

## LIENS

- [EMPEROR-Preserved: l'empagliflozine, premier traitement efficace de l'IC à FEVG préservée](#)
- [EMPEROR-Reduced assoit la place des I-SGLT2 dans l'IC indépendamment du statut diabétique](#)
- [AVATAR, PALACS, lésions du tronc commun : les résultats clés de l'AHA 2021](#)

Medscape © 2021 WebMD, LLC

Les opinions exprimées dans cet article ou cette vidéo n'engagent que leur(s) auteur(s) et ne reflètent pas nécessairement celles de WebMD ou Medscape.

Citer cet article: AHA : focus sur les études EMPULSE, RAPID-CABG, REVERSE-IT et AXIOMATIC-TKR - *Medscape* - 17 nov 2021.