



HAL
open science

Implications cliniques et éthiques de l'arrêt du traitement à la fin des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque

David Martinez

► **To cite this version:**

David Martinez. Implications cliniques et éthiques de l'arrêt du traitement à la fin des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04056481

HAL Id: dumas-04056481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04056481>

Submitted on 3 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

David MARTINEZ

le 10 mars 2023

TITRE

**Implications cliniques et éthiques de l'arrêt du traitement
à la fin des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque**

**Clinical and ethical implications of discontinuing
treatment at the end of heart failure clinical trials**

Directeur de thèse : Docteur Valentin DUPASQUIER

JURY

Président : Professeur François ROUBILLE

Assesseurs : Professeur Benoît LATTUCA

Docteur Valentin DUPASQUIER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

David MARTINEZ

le 10 mars 2023

TITRE

**Implications cliniques et éthiques de l'arrêt du traitement
à la fin des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque**

**Clinical and ethical implications of discontinuing
treatment at the end of heart failure clinical trials**

Directeur de thèse : Docteur Valentin DUPASQUIER

JURY

Président : Professeur François ROUBILLE

Assesseurs : Professeur Benoît LATTUCA

Docteur Valentin DUPASQUIER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CAMU William	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PELISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	KLEIN Bernard	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAFFARGUE François	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LALLEMANT Jean Gabriel	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAMARQUE Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LAPEYRIE Henri	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LEROUX Jean-Louis	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUJOLS Pierre	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BILLIARD Michel	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	ECHENNE Bernard	LORiot Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Héléne
BLOTMAN Francis	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MICHEL François-Bernard	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	GUI TER Pierre	MION Charles	VIDAL Jacques
	HEDON berbard	MIRO Luis	VISI ER Jean Pierre

Professeurs Emérites

Docteurs Emerites

ARTUS Jean-Claude	JONQUET Olivier	VOISIN Michel	PRAT Dominique
BASTIEN Patrick	LANDAIS Paul	ZANCA Michel	PUJOL Joseph
BLANC François	LARREY Dominique		
BONAFE Alain	LE QUELLEC Alain		

BOULENGER Jean-Philippe	MARES Pierre
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry
BRINGER Jacques	MAURY Michèle
CLAUSTRES Mireille	MESSNER Patrick
COMBE Bernard	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel	MOURAD Georges
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	RIBSTEIN Jean
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques
HERISSON Christian	UZIEL Alain

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
SULTAN Ariane	Nutrition
VINCENT Thierry	Immunologie

PU-PH de 2ème classe

AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie



DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JEZORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)
VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2^{ème} classe :

HAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)
MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
REBOUL Marie-Catherine

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)
DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)
MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL
Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille Génétique

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynécologie médicale
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maîtres de Conférences de classe normale

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie
CAMPAGNAC Jérôme
LOPEZ Antonio
MINET Mathilde
PAVAGEAU Sylvain
SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucille	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUEH Fadi	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI El Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christelle
AMOUROUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSER Camille	TEOT Luc
BADR Malîha	CHARBIT Jonathan	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jo	GUEDJ Anne Marie	PERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	PERRIGAULT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	COROIAN Flavia-Oana	JEDRYKA François	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYS Karim	CUNTZ Danielle	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Héléne	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	

REMERCIEMENTS

Au jury de thèse

À **Mr le Professeur François Roubille**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous suis reconnaissant de m'avoir fait partager votre investissement dans la recherche clinique, de m'avoir proposé ce sujet, de votre disponibilité dès qu'un problème ou qu'une question apparaissait, et enfin pour vos encouragements à présenter ce travail dans différents congrès.

À **Mr le Professeur Benoît Lattuca**, je suis honoré que tu aies accepté de juger ce travail. Ta présence dans ce jury était une évidence, d'une part car tu sais toujours encourager les internes à se lancer dans la recherche clinique, et d'autre part, pour tes qualités humaines et de compagnonnages qui m'ont marqué pendant mon internat.

Au **Docteur Valentin Dupasquier**, je suis honoré et heureux que tu juges ce travail auquel tu as largement participé. Merci de ton aide pour le recueil des données, de tes nombreux conseils lors de la rédaction et de la relecture. Ton sérieux et ta disponibilité, même à l'autre bout du monde, m'ont permis d'avancer.

Aux enseignants et seniors et chercheurs

À **Mr le Professeur Nicolas Molinari** et à **Mme Celia Vidal** pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet et pour votre aide précieuse sur la méthodologie et la réalisation des statistiques de cette étude.

Aux **attachées de recherche clinique** de cardiologie du CHU de Montpellier et du CHU de Nîmes, pour leur disponibilité, leur réactivité et leur aide indispensable pour la réalisation d'un tel projet.

À **Mme le Professeur Florence Leclercq** pour votre investissement dans notre formation, et ce, dès l'externat. Je me souviens encore de vos cours alors que j'étais sur les bancs de la faculté. Merci pour votre implication dans la formation des internes et pour vos encouragements à leur projet professionnel comme pour les stages hors-filière.

À **Mr le Professeur Jean-Luc Pasquie** pour votre implication et la qualité de votre enseignement de la rythmologie.

À **Mr le Professeur Guillaume Cayla** pour votre écoute et votre gentillesse lors de mon passage dans votre service au CHU de Nîmes.

À **Pierre Robert**, le « Tonton », mon premier chef qui rattrapait mes bourdes de premier semestre d'internat. Les valeurs d'exigence et de bienveillance que tu m'as transmises m'ont permis d'attaquer la suite de mon internat avec sérénité. À **Thomas Vacter** qui est pour moi un modèle de talent et d'humilité. À **Fabien Huet** pour ton implication dans ce projet ainsi que pour ta rigueur dans la gestion du choc cardiogénique. À **Richard Gervasoni** pour son exigence et sa rigueur dans le travail. À **Sylvain Aguilhon, Delphine Delseny** et **Jean-Christophe Macia** pour leurs visites et pour leur aide dans la gestion des nombreuses crises auquel tout interne d'USIC désemparé doit faire face !

À **Nicolas Chapet**, mon pharmacien préféré, qui m'a appris plus que personne sur les traitements. Tu as probablement sauvé mon premier semestre et de nombreux patients par la même occasion ! Avec **Adrien Maire**, vous veillez au grain sur la qualité de nos prescriptions.

À **l'équipe de cardiologie du CHU de Nîmes**, lors ce semestre masqué, COVID oblige. À **Luc Cornillet** pour tes visites d'une efficacité redoutable. À **Anne-Laure Goget** pour tes visites pleines de paillettes. À **Alice Gauthier** et **Elvira Prunet** pour votre aide précieuse sur mes premiers avis. À **Julie Roux** pour tes avis rythmologiques et pour ces gardes mémorables.

Aux échographistes du CHU de Montpellier. À **Audrey Agullo** pour m'avoir appris les bases de l'échographie ainsi que la passion des belles images à l'écho. À **Caroline Padovani** pour ton encadrement et ta bonne humeur tout au long de mon stage en chirurgie. À **Caroline Chaudron** pour tous ces rires lors de vacances d'écho inoubliables. À **Léa Juenin** pour son compagnonnage qui remonte à la D4 lors des conférences Éric Delous. À **Christophe Hedon** pour ta gentillesse et ton calme qui m'ont permis d'affronter ma première garde d'interne sans problème. À **Quentin Delbaere** pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils. À **Anne-Sophie Rouvière** pour ces gardes inoubliables, certes dans l'adversité, mais toujours avec un repas commandé !

Aux rythmologues du CHU de Montpellier. À **Mathieu Granier** et **François Massin** pour ces gardes mémorables et votre disponibilité quand je viens vous chercher avec une pile d'ECG entre les mains. À **Lesli Placide** et **Laura Delsarte**, pour votre patience à toute épreuve après mon vingtième appel pour un avis rythmologique.

À **l'équipe de chirurgie cardiaque de Montpellier** : à **Mr le Professeur Roland Demaria**, à **Philippe Rouvière**, à **Thomas Gandet**, à **Marie-Clotilde Brunet**, à **Sofiène Souidene**, à **Stefano Borsellino**.

À **l'équipe de cardiologie du Millénaire.** À **Catherine Sportouch** pour ta rigueur, ton exigence folle et contagieuse de l'échographie et des valvulopathies. À **Stéphane Cade** pour ton talent et ta franchise lors des échos d'effort. À **Frédéric Cransac** pour ta patience lors des parfois longues vacances d'ETO. À **Franck Raczka** pour sa bonne humeur imperturbable. Aux collègues belges **Rami** et **Nicolas R** pour ces moments de partage et d'émulsion au labo d'écho ! À **Jean** pour ta gentillesse.

Aux réanimateurs du DAR D. À **Mr le Professeur Pascal Colson**, **Arthur S**, **Baptiste**, **Timothé H**, **Jacob**, **Cinderella**, pour votre écoute et votre partage lors des nombreux tours !

À ma famille et mes amis de longue date

À mes parents **Patricia et Dominique**, sans lesquels bien sûr je ne serais jamais arrivé jusque-là, et pour leurs nombreux conseils et relectures de ce travail. À ma sœur **Audrey** pour ton soutien et ton écoute indéfectible au fil des années, toujours prête à m'accueillir sur ton canapé parisien. À mon cousin **Rudy**, tu as toujours été présent dans les bons moments comme dans les plus difficiles. À **Aurélie, Mathilde et Jacky**. À mes oncles et tantes **Lala, Vivi, Mimi et Roger** pour leur aide constante. À **Patrick** pour ta gentillesse. À **Lucette**.

À **Armande et Nicole** qui auraient été fières de me voir soutenir ma thèse...

À mes plus vieux et solides amis **Thomas et Adrien**, sur qui je sais pouvoir toujours compter. À **Lisa** la prof avec le plus de peps que je connaisse.

À mes collègues d'internat et de faculté

À **Adrian** le copain de sous-colle grâce auquel les révisions de l'internat se transformaient en moments mémorables, et que j'espère voir longtemps à la montagne. À **Hugo** le roi des ragots que j'espère continuer à voir de Paris à Marseille. À **Dame Clara** qui me supporte depuis déjà bien longtemps. À **Anthony** et son amour des jeux de sociétés. Aux autres copains d'externat pour m'avoir accompagné pendant toutes ces années à la fac : **Marine M, Matthieu, Manou, Manon, Paul, Alexia, Ludivine, Joana, Simar, Laeticia L, Anne**.

À **Alexandre M** le copain d'externat devenu copain de promo, le mystère est entier pour savoir qui a copié l'autre, mais j'ai ma petite idée là-dessus. À **Johanna**, que j'ai eu la chance de mieux connaître grâce à l'internat, qui m'a permis de découvrir ta gentillesse, tes talents en pâtisserie et de pouvoir assister à ton mariage. À **Adeham**, le king, nous ne nous étions, à tort, pas assez parlé pendant l'externat. Aux promotions qui nous ont montré la voie. À **Valentin** pour ton compagnonnage datant de la P2. À **Pierre-Alain** pour ta disponibilité et ton sérieux. À **Clara G** pour ta gentillesse et tes conseils. À **Nidal** pour ton écoute et tes conseils. Aux promotions qui tracent leur chemin. À **Tristan** que j'espère revoir autant au laboratoire d'échographie qu'à Tarifa. À **Antonin**, le sauveur prêt à quitter le service de médecine vasculaire pour nous permettre d'aller à nos DU ! À **Camélia**, qui me suit de Split à Paris. À **Rémi A** grâce auquel je me souviendrai longtemps de ce congrès à Strasbourg. À **Romain J**. À **Sami** pour son boulot de référent de promo. À **Rémi B** pour la meilleure triloc du mardi soir en ligue des champions ! À **Camille** pour ces grands moments au congrès d'USIC. À **Juliette Burbot** et à sa cheville d'acier. À **Elisa**, ton dynamisme et tes choix de fromages exceptionnels. À **Charlotte D** pour ta bonne humeur et tes coups de gueule. À **Timothé T**, je suis sûr que l'on gagnera le concours de simulation la prochaine fois. Aux éléments les plus prometteurs : **Clément, Geoffroy, Lucas**.

À mes vasculaires préférés. À **Alexandre G**, le boucanier, que j'ai eu la chance de rencontrer dès le début de l'internat. Nos passions en commun ont forgé une sincère et solide amitié qui, je l'espère, durera au-delà de l'internat. À **Héloïse**, certes tu as décidé de te lancer dans la néphrologie, quelle idée, mais ton énergie et ta bonne humeur restent intactes et communicatives. À **Florian** et ton

sourire ravageur. À **Pauline** et ta bonne humeur stationnaire. À **Arthur L** le champion des traquenards téléphoniques. À **Oussama**, pour ton calme et ta gentillesse. À **Yoann** qui a probablement oublié l'externe qui l'accompagnait tel un poussin pendant son premier semestre en vasculaire. À **Nordine**, la combine d'Annecy, la vie sourit à ceux qui font la sieste l'après-midi.

À mes urgentistes préférés : à **Justine**, je t'aurai fait perdre beaucoup de fois ton calme pendant ces trois mois d'USIC mais au moins on aura beaucoup rigolé ! À **Nicolas L** pour tes talents à déménager des statues.

Aux co-internes incroyables que j'ai pu rencontrer en stage et en dehors. À **Sanaa** la superwoman de la chirurgie. À **Lisa Q** et ta gérontophilie galopante. À **Charlotte I** qui a plus d'un rhum dans son sac. À **Romain B** le trublion de la médecine interne. À la famille Gracia qui va au ski : à **Mehdi** le frère du T-bone et des embrouilles, à **Marie** la sœur de snowing, à **Karim** la définition de la gentillesse, à **Laeticia D** pour tes avis diabéto indispensables à Nîmes, à **Mathilde** pour ta bonne humeur, à **Christophe** et **Charlotte A**, à capitaine **Maxime** pour tenir la barre.

À mes co-internes d'anesthésie-réa pour m'avoir appris à poser une voie centrale sans viser la plèvre et m'avoir aidé à disposer de temps afin de terminer ce travail : à **Loïc** excellent résultat final, à **Pierre** pour les pauses café, à **Rokia** pour ton calme, à **Sarah** pour ton énergie débordante, à **Romain** pour ces moments de rires, à **Marlene** et à **Marine**.

Aux équipes infirmiers et paramédicales des services

Aux infirmiers/infirmières piliers de la cardio A qui m'ont appris les bases alors que j'arrivais en tant que bébé interne : **Coco**, **Caro**, **Amandine**, **Jean-Marc** et **Jean-Luc** le plus beau.

Aux infirmiers/infirmières de cardiologie du CHU Nîmes pour leur aide dans ces moments difficiles du COVID.

Aux infirmiers/infirmières de l'USIC de Montpellier, l'équipe la plus drôle que j'ai eu la chance de rencontrer dans mon internat : **Cécile** ma pépîte, **Paola** pour ta pêche, **Laura** pour tes ragots, **Anastasia** pour ta gentillesse, **Marie** pour tes traits d'humour, à **Caroline T** pour ta folie, à **Thomas M** pour tes remarques pertinentes, à **Chloé** et pompon, à **Marion** pour nous avoir gérés pendant 6 mois.

Aux infirmiers/infirmières de chirurgie cardiaque et du laboratoire d'échographie d'ADV.

Aux infirmiers/infirmières du laboratoire d'échographie du Millénaire, **Patou** et **Cindy** pour votre efficacité redoutable.

Aux **infirmiers/infirmières** de réanimation du DAR D sans qui ma gestion des dialyses et des respirateurs aurait été encore plus hasardeuse.

Table des matières

INTRODUCTION	2
1. Généralités sur l'insuffisance cardiaque.....	2
a. Définitions et épidémiologie	2
b. Les traitements de l'insuffisance cardiaque.....	3
c. L'insuffisance cardiaque avancée.....	9
2. Généralités sur les essais cliniques.....	11
a. Histoire et évolution des essais cliniques.....	11
b. Principes épistémologiques des essais cliniques.....	13
c. Les différentes étapes des essais cliniques	14
d. Cadre légal et éthique des essais cliniques	15
3. Contexte de cette thèse	17
a. État de la recherche sur l'insuffisance cardiaque dans les années 2010 à 2020.....	17
b. L'étude EMPEROR-Reduced	17
c. L'étude GALACTIC-HF	19
d. Conséquences de l'arrêt des traitements de l'insuffisance cardiaque	20
e. Objectifs de ce travail.....	22
ARTICLE	25
1. ABSTRACT	25
2. BACKGROUND.....	27
3. METHODS	28
a. Trial design and oversight	28
b. Patients	28
c. Analyzed outcomes	29
d. Statistical analysis.....	30
4. RESULTS.....	30
a. Patient characteristics.....	30
b. Outcomes	33
5. DISCUSSION	37
COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES.....	41
1. Discussion des résultats obtenus.....	41
2. Extension de cette étude à d'autres centres	42
3. Considérations éthiques soulevées par ces résultats	46
BIBLIOGRAPHIE.....	49
ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	54
TABLE DES ILLUSTRATIONS	56

INTRODUCTION

1. Généralités sur l'insuffisance cardiaque

a. Définitions et épidémiologie

L'insuffisance cardiaque est définie par la Société européenne de cardiologie (ESC) comme un syndrome clinique associant des symptômes cardinaux et des signes dus à une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur entraînant des pressions cardiaques élevées ou un débit cardiaque insuffisant(1). L'insuffisance cardiaque est usuellement classée en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). La FEVG mesure la fonction systolique globale du ventricule gauche et est le plus souvent appréciée par échocardiographie(2). Plus marginalement, elle peut être évaluée par imagerie par résonance magnétique ou par scintigraphie cardiaque. Une FEVG $\geq 50\%$ définit une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Une FEVG comprise entre 41 et 49 % définit une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite. Enfin, une FEVG $\leq 40\%$ définit une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Plusieurs échelles s'attellent à grader la gravité de l'insuffisance cardiaque. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, les symptômes sont évalués par la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) (**Table 1**). Cette classification est un facteur pronostique important pour le risque d'hospitalisation et de décès.

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

© ESC 2021

Table 1 - classification fonctionnelle de la NYHA – d'après 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure de McDonagh et al. (1)

Une autre échelle utilisée pour décrire les signes aigus d'insuffisance est la classification de Killip(3) initialement construite chez des patients présentant un infarctus du myocarde en phase aiguë (**Table 2**).

Killip class I	No clinical signs of heart failure.
Killip class II	Rales or crackles in the lungs, elevated jugular venous pressure.
Killip class III	Acute pulmonary edema.
Killip class IV	Cardiogenic shock.

Table 2 - Classification de Killip - (3)

L'insuffisance cardiaque touche 23 millions de personnes dans le monde, dans 50% des cas il s'agit d'une ICFer(4). En France, l'insuffisance cardiaque concerne 2.3 % de la population, responsable de 160 000 hospitalisations et de 70 213 décès en 2013(5). La mortalité liée à l'insuffisance cardiaque a diminué au cours des dernières décennies malgré le vieillissement de la population (-20% entre 1990 et 2008). Cette diminution s'explique par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique. Malgré ces traitements, l'insuffisance cardiaque est responsable d'un nombre croissant d'hospitalisations. Dans un registre publié en 2016 par l'ESC(6), une hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë était associée à un taux de mortalité dans l'année de 23.6%. L'insuffisance cardiaque est un enjeu majeur de santé publique du fait de ces enjeux médico-économiques importants. On peut estimer à près d'un milliard d'euros le coût des hospitalisations pour insuffisance cardiaque en France en 2013(7). L'insuffisance cardiaque concentre donc les intérêts des autorités de santé, des cliniciens et des chercheurs aussi bien académiques qu'industriels.

b. Les traitements de l'insuffisance cardiaque

La plupart des traitements de l'insuffisance cardiaque visent à réduire la surcharge cardiaque et à moduler les systèmes neuro-hormonaux tels que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et le système nerveux sympathique(1).

Les diurétiques sont les principaux traitements symptomatiques de la surcharge hydrosodée. Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques sont les classes les plus couramment utilisées. Leur effet thérapeutique repose sur l'inhibition de canaux dans le tubule rénal, empêchant ainsi la réabsorption de l'eau et du sodium. Leurs effets secondaires sont l'hypotension, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie et l'insuffisance rénale aiguë. Ils sont utilisés dans tous les types d'insuffisance cardiaque. A long terme, ils n'ont pas montré de bénéfice sur la réduction de la morbi-mortalité, c'est pourquoi il est préférable d'appliquer la dose minimale nécessaire de diurétique afin de favoriser les autres classes thérapeutiques ayant un effet bien démontré sur la morbi-mortalité.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-I) constituent la première classe thérapeutique à avoir montré une amélioration de la mortalité dans l'ICFcr(8). En inhibant le SRAA, ils diminuent la pression artérielle ainsi que de la rétention hydrosodée et favorisent le remodelage inverse. Leurs effets secondaires sont l'hypotension, l'hyperkaliémie, l'élévation de la créatinine ainsi que la toux et l'angioœdème lié à l'accumulation de bradykinine. En cas de mauvaise tolérance, ils peuvent être remplacés par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Initialement contre-indiqués, **les β -bloquants** sont un traitement de première intention dans le ICFcr où ils ont démontré leur efficacité dans la réduction de la mortalité(9). L'inhibition du système adrénergique permet de diminuer les troubles du rythme et les besoins en oxygène du myocarde favorisant ainsi le remodelage inverse. Leurs effets inotropes et chronotropes négatifs peuvent provoquer une bradycardie et une hypotension.

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (MRA) ont démontré un effet significatif sur la réduction de la mortalité dans l'ICFcr. L'étude RALES évaluant la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque fut interrompue prématurément en raison de son efficacité significative lors d'analyse intermédiaire(10). Les principaux effets indésirables sont l'hyperkaliémie et la gynécomastie.

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (ARN-I) ont montré une amélioration de la morbidité et de la mortalité dans l'étude PARADIGM-HF par rapport à l'énalapril(11). Ce médicament est une combinaison d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la néprilysine. La néprilysine étant une peptidase, son inhibition a pour conséquence l'augmentation sanguine des peptides qu'elle dégrade, en particulier les peptides natriurétiques. On retrouve donc une augmentation du taux sanguin de peptide natriurétique de type B (BNP) associé à un effet diurétique et hypotenseur. Les ARN-I peuvent être utilisés à la place des ACE-I après une période de wash-out de 36 heures ou en première intention chez certains patients.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), également appelés gliflozines, sont des antidiabétiques oraux inhibant le cotransporteur sodium/glucose du tubule contourné proximal rénal. Ces principaux effets sont la glycosurie responsable de la baisse de la glycémie, d'une diminution de la volémie et de la pression artérielle. Les études initiales portant sur l'évaluation des gliflozines dans le diabète de type 2, ce sont les analyses portant sur la sécurité d'emploi d'un point de vue cardiovasculaires qui ont les premières mis en évidence une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque(12). Des études spécifiques furent secondairement conduites dans l'ICF Er. En 2019 la dapagliflozine a montré une réduction des hospitalisations et de la mortalité dans l'étude DAPA-HF(13) indépendamment du statut diabétique ou non des patients traités. Des résultats équivalents furent obtenus en 2020 par l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Reduced(14). Ces études ont fait des inhibiteurs du SGLT2 un traitement de première intention dans l'ICF Er dans les recommandations 2021 de l'ESC 2021(1). En 2021 l'étude EMPEROR-Preserve a montré une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée et modérément altérée chez des patients traités par empagliflozine contre groupe contrôle(15).

L'ivabradine est un inhibiteur du canal If du nœud sinusal, responsable d'une bradycardie. Ce traitement est recommandé dans l'ICF Er symptomatique avec une FEVG \leq 35% en

rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm malgré un traitement optimal, en particulier avec la dose maximale tolérée de β -bloquants(1).

Le vericiguat agit sur la voie de la guanosine monophosphate cyclique. Il stimule la guanylate cyclase soluble et augmente sa sensibilité au monoxyde d'azote (NO) engendrant une vasodilatation. L'essai VICTORIA a montré une réduction de 10% sur le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients atteints de ICFer symptomatique sous traitement médical optimal(16). A noter que l'essai n'a pas démontré d'efficacité sur la mortalité cardiovasculaire seule. Ce traitement est actuellement recommandé avec une classe de recommandation IIb-B pour l'aggravation de l'ICFer malgré un traitement optimal. Il ne devrait pas être commercialisé en France, en l'état actuel.

L'omecamtiv mecarbil est un traitement intraveineux agissant sur l'activation de la myosine. Il augmente la contractilité en se liant au sarcomère cardiaque et en augmentant le nombre de têtes de myosine pouvant se lier aux filaments d'actine (**Figure 1**)(17). L'essai GALACTIC-HF a montré une diminution de 8 % des événements liés à l'insuffisance cardiaque(18). Bien que l'effet soit modéré, c'est l'un des premiers traitements augmentant la fonction systolique ayant démontré une efficacité clinique. Bien qu'évoqué, ce traitement n'est actuellement pas recommandé par l'ESC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque(1). Il ne devrait pas être commercialisé en France, en l'état actuel.

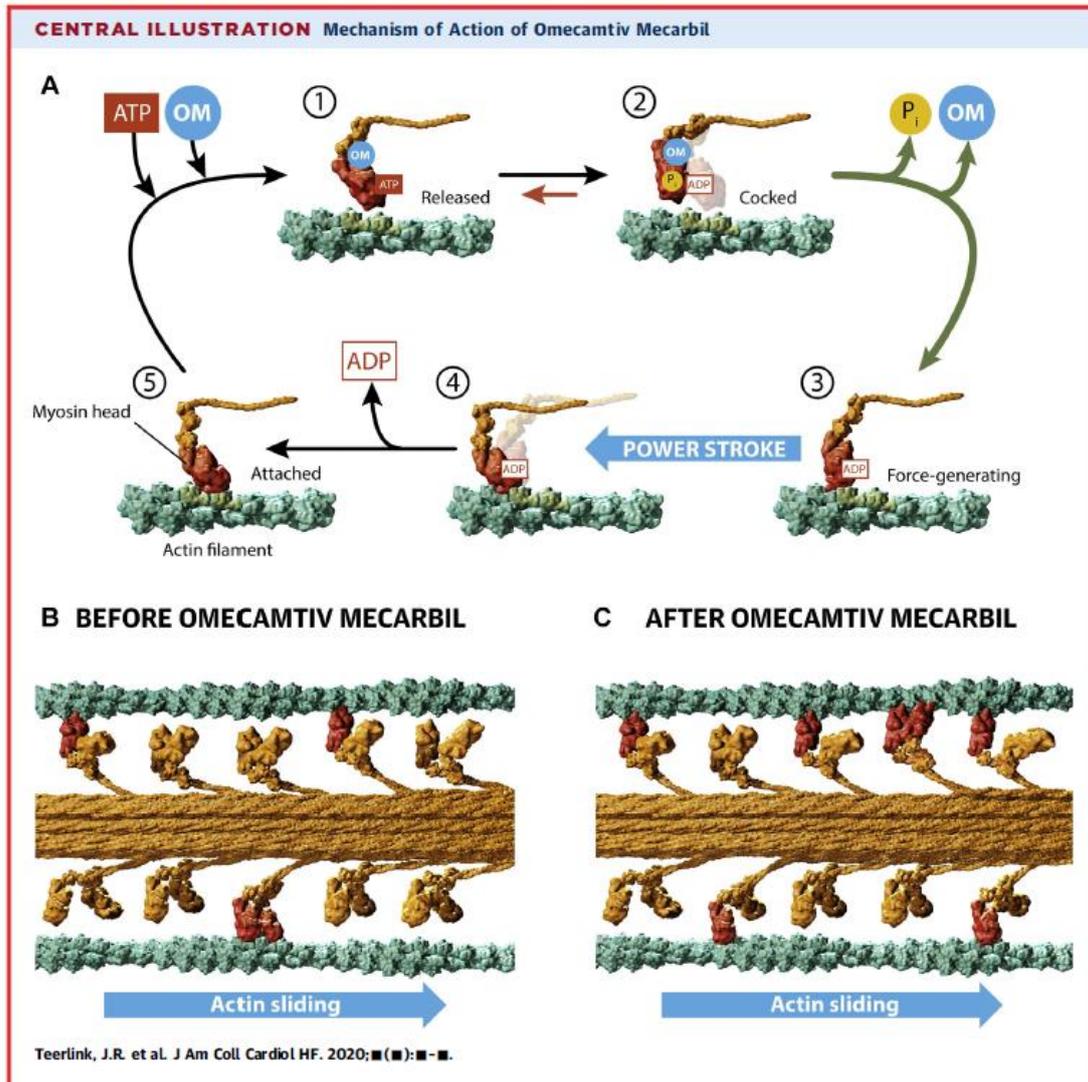


Figure 1 - Mécanisme d'action de l'omecamtiv mecarbil – d'après Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, Rationale and Design of GALACTIC-HF, de Teerlink et al (17)

Les recommandations de 2021 de l'ESC sur l'ICFcr proposent la prescription simultanée d'ACE-I (ou ARN-I), de β -bloquants, d'ARM et d'inhibiteurs du SGLT2 à la dose maximale tolérée pour tous les patients (**Figure 2**)(1). D'autres traitements dépendent de situations spécifiques. Les diurétiques sont un traitement symptomatique de la surcharge cardiaque. La resynchronisation, consistant à stimuler *via* un pacemaker les deux ventricules de façon simultanée a montré une amélioration de la fonction cardiaque, de la morbi-mortalité ainsi que la qualité de vie (1). Cette thérapie électrique est actuellement recommandée chez les patients symptomatiques sous traitement médical optimal avec une FEVG $\leq 35\%$ et un élargissement des QRS ≥ 150 ms avec un aspect de bloc de branche gauche à

l'électrocardiogramme. Enfin une autre thérapeutique non médicamenteuse est la réadaptation cardiovasculaire qui vise à corriger le retentissement général de l'insuffisance cardiaque, notamment la sarcopénie, la dénutrition et l'intolérance à l'effort. Tout comme les médicaments précédemment cités, la réadaptation cardiovasculaire est associée à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et à une amélioration de la qualité de vie des patients. Son effet sur la mortalité globale est plus incertain(1).

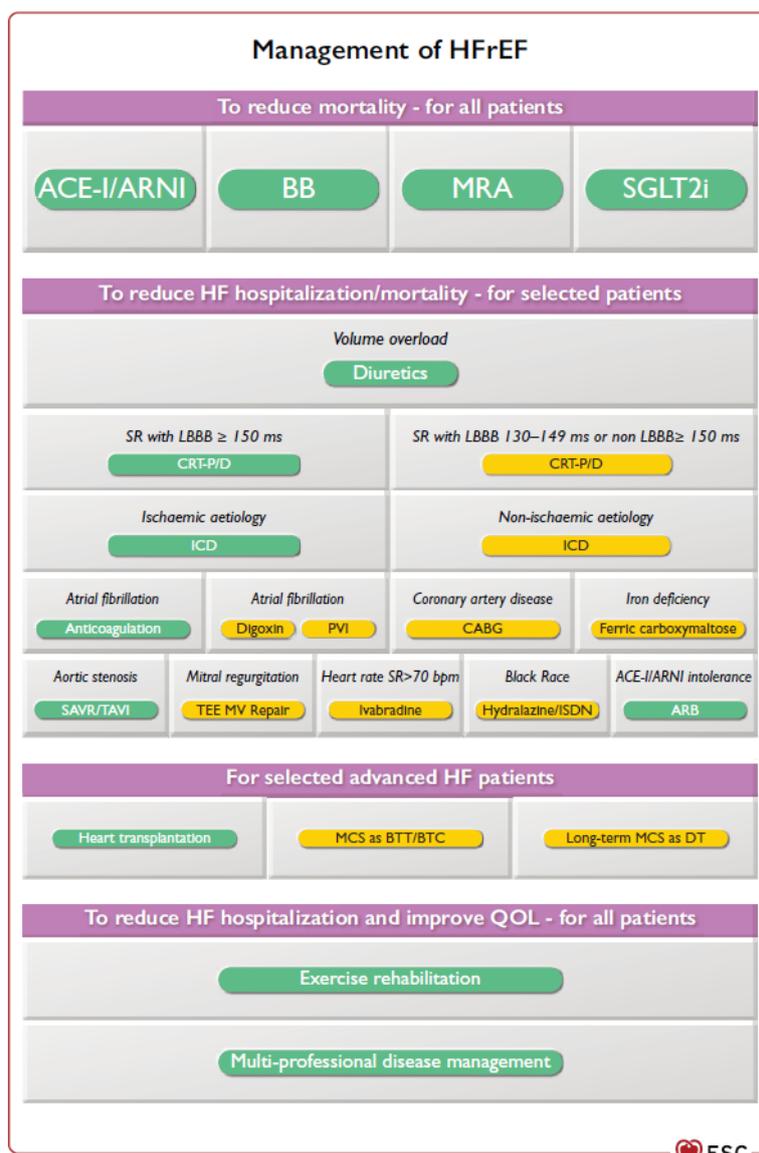


Figure 2 - Algorithme de prise en charge de l'ICFEr – d'après 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure de McDonagh et al. (1)

c. L'insuffisance cardiaque avancée

L'insuffisance cardiaque avancée est définie par l'association des critères suivants :(1)

- Symptômes graves et persistants de classe NYHA III ou IV.
- Dysfonctionnement cardiaque sévère : FEVG \leq 30 %, insuffisance ventriculaire droite, anomalies valvulaires ou congénitales sévères non opérables, taux de BNP ou de NT-proBNP élevés et dysfonction diastolique ventriculaire gauche sévère.
- Consultation ou hospitalisation non programmée au cours des 12 derniers mois pour décompensation cardiaque.
- Altération sévère de la capacité d'exercice (test de marche de 6 minutes < 300 m ou $VO_2 < 12$ ml / kg / min).

Chez ces patients, le risque de mortalité annuel est élevé, allant de 25% à 75% et les classifications précédemment décrites sont peu efficaces pour discriminer les patients les plus graves devant bénéficier des thérapeutiques les plus invasives. On préfère utiliser la classification de l'Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)(19) (**Table 3**).

INTERMACS profile descriptions	Time frame for intervention
<p>Profile 1: Critical cardiogenic shock Patients with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. "Crash and burn."</p>	Definitive intervention needed within hours.
<p>Profile 2: Progressive decline Patient with declining function despite intravenous inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance "Sliding on inotropes." Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.</p>	Definitive intervention needed within few days.
<p>Profile 3: stable but inotrope dependent Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction "Dependent stability."</p>	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
<p>Profile 4: Resting symptoms Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during ADL. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.</p>	Definitive intervention elective over period of weeks to few months.
<p>Profile 5: Exertion intolerant Comfortable at rest and with ADL but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patient may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.</p>	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
<p>Profile 6: Exertion limited Patient without evidence of fluid overload is comfortable at rest, and with activities of daily living and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with hemodynamic monitoring to confirm severity of cardiac impairment. "Walking wounded."</p>	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
<p>Profile 7: Advanced NYHA III A placeholder for more precise specification in future, this level includes patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.</p>	Transplantation or circulatory support may not currently be indicated.
<p>Modifiers for Profiles TCS-Temporary Circulatory Support can modify only patients in hospital (other devices would be INTERMACS devices) Includes IABP, ECMO, TandemHeart, Levitronix ,BVS 5000 or AB5000, Impella.</p>	Possible Profiles to Modify 1,2,3 in hospital.
<p>A-Arrhythmia –can modify any profile. Recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise. This includes frequent ICD shock or requirement for external defibrillator, usually more than twice weekly.</p>	Any profile.
<p>FF-Frequent Flyer – can modify only outpatients, designating a patient requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary intravenous vasoactive therapy.</p>	3 if at home, 4,5,6. A frequent flyer would rarely be profile 7.

Table 3 - Classification INTERMACS – d’après INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture de Stevenson et al. (19)

En l’absence de contre-indication, ces patients doivent être référés à un centre d’insuffisance cardiaque avancé capable d’offrir un accès à une transplantation cardiaque ou à une assistance circulatoire mécanique (MCS) dont les principaux dispositifs actuellement implantés en France sont les assistances ventriculaires gauches ou Left-ventricular assistance device (LVAD). Ces traitements ne sont pas anodins. Hariri et al retrouvent dans cette analyse rétrospective de 2022 portant sur 16 474 patients implantés de LVAD une survie à 3 ans de 61% et une survie à 5 ans de 43%(20). Les principales

complications associées à une augmentation de la mortalité sous LVAD sont les insuffisances cardiaques droites, les saignements cutanéomuqueux, les accidents vasculaires cérébraux, les sepsis sévères, les infections de pompes et les dysfonctions de pompes.

La survie moyenne après une transplantation cardiaque est meilleure, de l'ordre de 10.7 ans(21). Bien que cette durée soit conséquente, il faut la mettre en perspective avec l'âge moyen des greffés cardiaques en France, qui est de 46 ans en 2020 d'après l'Agence de Biomédecine, alors que l'espérance de vie à 40 ans estimée à 40,4 ans dans la population générale française masculine en 2020 d'après l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). Les causes de mortalité précoce après transplantation cardiaque sont principalement liées à la phase périopératoire et de réanimation de la chirurgie, avec des dysfonctions précoces du greffon et des défaillances multi-organiques. Les complications tardives de la transplantation sont principalement d'origine néoplasique, infectieuse, liés à l'immunosuppression, à un rejet du greffon ou au développement d'une coronaropathie.

Malgré l'efficacité de ces traitements invasifs, la survie des patients sera d'autant meilleure que l'on devra y recourir tardivement. C'est pourquoi ce sont ces patients qui tireront le meilleur bénéfice d'une participation à des essais cliniques portant sur des thérapeutiques nouvelles et innovantes.

2. Généralités sur les essais cliniques

a. Histoire et évolution des essais cliniques

Les essais cliniques sont des études scientifiques visant à développer les connaissances biomédicales(17). Ils évaluent l'effet d'une intervention, en général un médicament mais pas uniquement. Ils peuvent également impliquer des techniques chirurgicales, des méthodes de diagnostic, des dispositifs médicaux, etc.

L'un des premiers essais cliniques en médecine est attribué au chirurgien de marine écossais James Lind, avec son « *Traité sur le scorbut* » en 1754(23). Le scorbut est dû à une carence en vitamine C. Lind prit pour son expérience douze marins souffrant du scorbut et les répartit en six groupes de deux. Il exposa chaque groupe à un régime particulier et seul le groupe qui consomma des agrumes guérit du scorbut. La démonstration de l'efficacité des agrumes a été renforcée par la présence de plusieurs groupes faisant office de groupes contrôles.

En 1947, le British Medical Research Council a mené le premier essai randomisé pour évaluer l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose(18). La randomisation consiste à assigner aléatoirement les patients dans le groupe test ou dans le groupe contrôle. Le groupe test est le groupe des patients recevant le traitement que l'on cherche à évaluer. Le groupe contrôle est un groupe ne recevant pas ce traitement, il peut à la place ne rien recevoir, ce qui fut le cas dans l'essai de 1947, ou bien recevoir un *placebo*, qui est un traitement d'apparence similaire au traitement évalué mais sans principe actif. Le médecin et le patient ne peuvent donc pas savoir *a priori* dans quel groupe ce dernier va être inclus. C'est au cours de cette étude que l'épidémiologiste Bradford Hill, connu plus tard pour ses travaux sur l'association entre le cancer du poumon et le tabagisme, a contribué à généraliser l'utilisation des statistiques dans les essais cliniques.

Jusqu'aux années 1960, ce sont les milieux universitaires et les organismes gouvernementaux, comme le National Research Council aux États-Unis, qui initient les grands essais cliniques et vont notamment en formaliser les principes méthodologiques encore utilisés aujourd'hui. Ce fut par exemple le cas du vaste essai clinique mené par Thomas Francis en 1954 qui a démontré l'efficacité du vaccin contre la poliomyélite(19). Puis progressivement, c'est l'industrie pharmaceutique qui s'est approprié ces outils pour développer et promouvoir de nouveaux médicaments. Ainsi c'est elle de nos jours qui finance une part importante des essais cliniques (24). Il faut noter que l'industrie dispose de

moyens bien supérieurs à ceux des chercheurs académiques pour mener ces études coûteuses et en assurer la tenue rigoureuse (monitoring, contrôles multiples, etc.).

Dans la médecine moderne, les décisions cliniques doivent reposer sur la médecine fondée sur les preuves, c'est l'Evidence-Based Medicine (EBM), c'est-à-dire en utilisant les meilleures connaissances scientifiques disponibles pour guider la prise en charge individuelle des patients. Les recommandations de bonnes pratiques se basent sur des essais cliniques pour que les décisions médicales soient guidées par les connaissances scientifiques disponibles. Les autorités sanitaires exigent de l'industrie pharmaceutique qu'elle justifie l'efficacité et la sécurité de ses nouveaux médicaments par des essais cliniques avant d'autoriser leur commercialisation et leur remboursement.

b. Principes épistémologiques des essais cliniques

L'objectif d'un essai clinique est de constituer deux groupes ou plus, ces groupes devant être le plus similaires possible en dehors de l'intervention. Ces groupes avec intervention sont comparés à un groupe de référence qui constitue le groupe témoin. Pour maintenir la comparabilité des groupes, le groupe témoin doit recevoir, si possible, un *placebo*, ou s'il est disponible, le traitement standard de la pathologie étudiée. Au-delà de la constitution des groupes, les effets étudiés et les résultats attendus doivent être bien identifiés *a priori*, car il est tout à fait possible de trouver *a posteriori* une association qui est en réalité due au hasard. L'objectif principal est l'effet que l'étude cherche à démontrer ; il permet de quantifier le nombre de sujets nécessaire pour obtenir la puissance statistique requise afin de montrer une différence entre les groupes.

L'analyse statistique vise à montrer si la différence entre les deux groupes est due au hasard ou à l'effet de l'intervention. Par convention, une différence est considérée comme statistiquement significative si la valeur de p , c'est-à-dire la probabilité que la différence observée soit due au hasard et non à l'effet étudié, est inférieure à 5%.

L'analyse statistique peut être faussée par des biais qui doivent être anticipés lors de l'élaboration du protocole expérimental. Les biais peuvent être divisés en trois catégories.

Les biais de sélection comprennent les biais qui rendent l'échantillon non représentatif de la population cible. Ils comprennent les biais d'échantillonnage qui sont présents lorsque l'échantillon n'est pas tiré au hasard. Une procédure de randomisation peut être utilisée pour prévenir ce biais. Un biais d'attrition est dû à la perte de participants. Cela peut influencer les résultats de l'étude si les abandons sont liés à l'intervention. Ce biais peut être limité par la réalisation d'une analyse en intention de traiter, c'est-à-dire l'analyse de tous les sujets de leur groupe de randomisation initial.

Le biais d'évaluation est dû à une erreur systématique dans la collecte des données. Celle-ci a d'autant plus de risque d'être présente si le critère d'évaluation est subjectif. Les études en aveugle sont un moyen de limiter ce biais. Une étude en simple aveugle est une étude dans laquelle le sujet ne sait pas s'il participe au groupe témoin ou au bras expérimental. Une étude en double aveugle suit la même règle, mais ni le médecin ni le patient ne connaissent le groupe.

Le biais de confusion est dû à la présence d'un facteur de confusion lié à la fois au traitement et au résultat étudié. La randomisation permet de le prévenir car ses facteurs de confusions seront répartis de manière aléatoire, et on l'espère, homogène entre les deux groupes. Si la randomisation n'est pas possible, des groupes doivent être créés en appariant les patients en fonction de leurs caractéristiques (âge, sexe, etc.) afin de les rendre aussi comparables que possible.

c. Les différentes étapes des essais cliniques

Le développement d'un nouveau médicament se fait classiquement en 4 phases. Chaque phase vise à répondre à une question spécifique avant la commercialisation du nouveau médicament et est guidée par une étude spécifique.

Les essais de phase I visent à déterminer l'innocuité d'un nouveau médicament. Ces études sont souvent menées sur un petit nombre de volontaires sains.

Les essais de phase II visent à déterminer l'intervalle de dose thérapeutique. Ces études sont menées sur un nombre plus élevé de sujets atteints de la maladie étudiée.

Les essais de phase III sont les essais les plus importants, les plus encadrés et les plus coûteux. Ils visent à prouver l'efficacité et l'innocuité du médicament pour une maladie donnée. Ils sont idéalement contrôlés et randomisés et ils comparent l'efficacité du nouveau traitement par rapport à un *placebo* ou à un traitement de référence chez un grand nombre de patients. Les études avec le niveau de preuve le plus élevé sont des études multicentriques, contrôlées, randomisées et en aveugle. C'est sur ces études que se basent les sociétés savantes pour recommander la prescription des médicaments. Les autorités de santé publique utilisent aussi ces études pour donner l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouveaux médicaments et déterminer leur niveau de remboursement.

Les essais de phase IV sont des essais post-commercialisation après l'AMM. Ils visent à identifier les effets secondaires rares ou tardifs et l'utilisation en vie réelle du nouveau traitement.

d. Cadre légal et éthique des essais cliniques

En 1947 eut lieu le procès de Nuremberg, jugeant des crimes de guerre commis par les médecins du régime nazis qui avaient mené des expériences sur des prisonniers de camps de concentration. Ce jugement a posé 10 points qui forment le **Code de Nuremberg**, considéré comme le premier texte universel réglementant l'expérimentation sur les êtres humains(20). Il stipule que la participation du sujet à une expérimentation ne peut se faire qu'après avoir obtenu son consentement volontaire après qu'il ait été informé des modalités et des objectifs de l'expérience. Le participant est libre de se retirer de l'expérimentation à tout moment. Enfin, l'expérimentation sur des êtres humains ne peut être réalisée que s'il

n'y a pas d'autre méthode pour résoudre le problème et si elle ne risque pas d'entraîner de blessure ou de danger de mort du sujet.

En 1964, la World Medical Association édite la **Déclaration d'Helsinki**, depuis révisée sept fois, dont la dernière en 2013(21). Cette déclaration énonce les principes éthiques fondamentaux et les bonnes pratiques pour les participants aux essais cliniques. Le principe fondamental est le respect de l'être humain. Cela implique une information claire, complète et accessible du sujet sur les bénéfices et les risques auxquels il peut être exposé. L'objectif de la recherche médicale ne peut jamais primer sur les droits et les intérêts des individus. Les essais cliniques doivent être menés pour faire progresser les connaissances médicales afin d'améliorer le diagnostic et le traitement des maladies. L'utilisation d'un *placebo*, longtemps controversée sur le plan éthique, peut être acceptable dans certaines conditions. Si un traitement efficace existe déjà, il n'est pas acceptable de comparer le nouveau médicament à un *placebo*, il doit être comparé au traitement existant. L'utilisation d'un *placebo* peut être considérée comme acceptable si c'est le seul moyen de comparer l'efficacité du nouveau traitement. Sans groupe témoin, l'évaluation du nouveau traitement serait sujet à des biais d'évaluation. Il est également mentionné qu'au décours des essais cliniques, le promoteur, les investigateurs ou les autorités de santé publique doivent offrir la possibilité aux participants de poursuivre le traitement à l'essai qu'il reçoit sous réserve qu'il semble en tirer un bénéfice.

Ces principes sont encadrés en France par les articles L1121 à L1128 du Code de la Santé Publique(17) et pour l'Union Européenne par le règlement n° 536 du 16 avril 2014(28). Pour démarrer un essai clinique, le promoteur doit obtenir l'autorisation des agences de santé, telles que l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en France, ou l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) dans l'Union Européenne. En outre, le promoteur souhaitant mener un essai clinique interventionnel doit obtenir l'approbation d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) en France. Cette instance

indépendante vérifie que le protocole est conforme aux principes éthiques de la recherche clinique et que la protection des sujets participant à l'essai est garantie.

3. Contexte de cette thèse

a. État de la recherche sur l'insuffisance cardiaque dans les années 2010 à 2020

Comme indiqué précédemment, l'ICF_{Er} est un domaine important de la recherche clinique. Après de nombreuses avancées dans les années 1990 avec des études démontrant l'efficacité de l'ACE-I, des β -bloquants et des ARM, c'est en 2014 avec l'étude PARADIGM-HF(9), qu'une nouvelle classe de médicaments, les ARN-I s'ajoutent à l'arsenal thérapeutique de l'ICF_{Er}. Les années suivantes furent également prolifiques avec les essais menés sur les inhibiteurs du SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque. Il y eut d'abord la dapagliflozine avec DAPA-HF en 2019(11) suivi par l'empagliflozine avec EMPEROR-Reduced en 2020(12). En 2020 deux essais supplémentaires apportent des résultats intéressants. D'une part, l'essai VICTORIA(14) montre une diminution de 10% du risque d'hospitalisation et de décès cardiovasculaire du vericiguat contre *placebo*. D'autre part, l'essai GALACTIC-HF(15) que nous détaillerons plus tard montre également des résultats encourageant pour l'omecactiv mecarbil.

La recherche dans l'insuffisance cardiaque est donc dynamique et de nouvelles molécules prometteuses sont découvertes depuis ces dix dernières années.

b. L'étude EMPEROR-Reduced

EMPEROR-Reduced est un essai international, contrôlé, randomisé, en double aveugle conduit entre 2017 et 2020(12). Il a comparé l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, contre *placebo*. Les résultats ont été publiés le 29 août 2020 dans le New England Journal of Medicine (NEJM) par Packer et al. Les sponsors de l'étude étaient Boehringer Ingelheim et Eli Lilly. La population cible était constituée des patients atteints d'ICF_{Er} symptomatique. Les

critères d'inclusion étaient une classe NYHA II, III ou IV et une FEVG à 40% ou moins. Si la FEVG était comprise entre 30 % et 40 %, les patients devaient avoir été hospitalisés pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois ou avoir un taux élevé de N-terminale prohormone du peptide natriurétique (NT-proBNP). Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Dans le groupe empagliflozine une **réduction de 30 %** a été observée **sur le critère d'évaluation principal** (Hazard ratio [HR] = 0.70 avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % [0.58 à 0.85]). Cet effet est principalement dû à la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0.69 avec un IC à 95% [0.59 – 0.81]), la différence sur la mortalité cardiovasculaire n'est pas significative (HR = 0.92 avec un IC à 95% [0.75 – 1.12]). Cet effet n'a pas été influencé par le statut diabétique des malades. Le critère de jugement secondaire était le niveau de déclin annuel du débit de filtration glomérulaire. Il était plus lent dans le groupe empagliflozine (-0.55 ± 0.23 ml/min/1.73m² avec un HR = 1.73 avec un IC à 95% [1.10 – 2.37]).

Le design de l'étude ne décrivant pas de protocole de fin d'étude, les participants, qu'ils aient reçu l'empagliflozine ou le *placebo*, ont arrêté le traitement à la fin de l'étude en 2020. Les inhibiteurs du SGLT2 entreront dans les guidelines de l'ESC en août 2021 avec un niveau élevé de recommandation (classe I, niveau A)(1). L'avis favorable au remboursement de l'empagliflozine a été délivré par la Haute Autorité de Santé (HAS) en janvier 2022. Par ailleurs, jusqu'en novembre 2021, la prescription d'inhibiteurs du SGLT2 était limitée en France par une prescription initiale réservée aux spécialistes en milieu hospitalier.

A noter, l'existence d'une autre gliflozine en France, la dapagliflozine, qui a obtenu le remboursement dans l'ICF^{er} quelques mois avant l'empagliflozine. Ces traitements étaient cependant déjà commercialisés en France depuis 2020 dans le traitement du diabète de type 2. Dans l'exemple des inhibiteurs du SGLT2, les patients inclus dans les essais cliniques ont

arrêté en 2020 un traitement qui réduisait de 30% la mortalité et les hospitalisations, plus d'un an avant qu'ils n'aient reçu l'AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

c. L'étude GALACTIC-HF

GALACTIC-HF était un essai international, contrôlé, randomisé, en double aveugle conduit entre janvier 2017 et juillet 2020(16). Il a étudié l'omecamtiv mecarbil, un activateur sélectif de la myosine cardiaque d'administration intraveineuse, contre *placebo*. A noter que les inhibiteurs du SGLT2 ne faisaient pas partie des traitements recommandés à l'époque, car les études les concernant ont été réalisées en même temps. Les résultats ont été publiés le 13 novembre 2020 dans le NEJM(16) par Teerlink et al. Le sponsor de l'étude était le laboratoire Amgen. La population cible était constituée de patients atteints d'ICFEr symptomatique. Les critères d'inclusion étaient une classe fonctionnelle NYHA II, III ou IV et une FEVG à 35% ou moins. Les patients devaient être hospitalisés à l'inclusion ou avoir été hospitalisés dans les 12 mois précédents pour insuffisance cardiaque. Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès cardiovasculaire ou consultation/hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque.

Le groupe omecamtiv mecarbil a montré une **réduction de 8% sur le critère d'évaluation principal** (HR = 0.92 avec un IC à 95% [0.86 – 0.99]). Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité cardiovasculaire (HR = 1.01 avec un IC à 95% [0.92 – 1.11]). Les analyses en sous-groupes semblent montrer un bénéfice plus important chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, en particulier ceux avec un FEVG \leq 28% (HR = 0.84 avec un IC à 95% [0.77 – 0.92]). Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans la survenue d'événements cardiaques ischémiques ou d'arythmies ventriculaires.

Omecamtiv mecarbil n'est actuellement pas recommandé par l'ESC dans le traitement standard de l'insuffisance cardiaque(1).

d. Conséquences de l'arrêt des traitements de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est l'archétype de la maladie chronique avec des décompensations aiguës. Plusieurs groupes ont cherché à savoir si le bénéfice des traitements de l'insuffisance cardiaque était suspensif, c'est-à-dire qu'il ne dure que pendant la durée de prescription et disparaît à l'arrêt de celle-ci, ou au contraire persistant après l'arrêt de traitement.

Morimoto et al(29) ont arrêté le métoprolol dans une petite cohorte de 13 patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Sept patients (53.8%) ont présenté une détérioration, et parmi eux, 4 (30.1%) sont décédés d'insuffisance cardiaque ou de mort subite. À l'échographie, la FEVG a diminué de 38.3% à 33.9% ($p < 0.05$) et le diamètre télédiastolique du ventriculaire gauche a augmenté de 59.5 mm à 62.4 mm ($p < 0.05$).

Waagstein et al(30) ont également mis en évidence l'effet suspensif des β -bloquants. Le métoprolol a été introduit chez 33 patients atteints de cardiomyopathie dilatée sévère. À 6 mois, la majorité des patients survivants de la cohorte (26 patients) ont amélioré leur classe fonctionnelle NYHA (passant en moyenne de 3.3 à 1.8, $p < 0.0001$). Ensuite, le métoprolol a été arrêté pour ces 26 patients. Parmi eux, 16 ont eu une détérioration de leur classe fonctionnelle NYHA et 4 sont décédés de mort subite. Les améliorations de la FEVG observées pendant la phase d'admission du métoprolol ont disparu à l'arrêt. Enfin, parmi les 12 survivants dont l'état s'est détérioré à l'arrêt du métoprolol, tous se sont améliorés après la réintroduction du métoprolol.

Pflugfelder et al(31) ont randomisé 224 patients atteints d'ICFEr dans un essai en double aveugle sur la poursuite du quinapril, un ACE-I, pendant 16 semaines. La tolérance à l'effort évaluée par un test d'effort était significativement plus faible dans le groupe *placebo* ($p = 0.015$). La classe fonctionnelle NYHA s'est aggravée chez 18% des patients du groupe *placebo* contre 9% dans le groupe quinapril ($p = 0.004$).

Chen et al(32) ont retiré la spironolactone chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée ayant normalisé leur FEVG sous traitement médical. Soixante-dix patients traités par spironolactone qui présentaient une amélioration de la FEVG de $>10\%$ avec une mesure

>40% se sont vu proposer d'arrêter la spironolactone. Sur les 40 qui ont choisi d'arrêter le traitement, 23 (58%) ont présenté une aggravation de la FEVG contre 4 (13%) chez ceux qui ont poursuivi le traitement (risque relatif [RR] = 4.31 avec un IC à 95% [1.67 – 11.11]). La limite de cette étude est l'absence de randomisation.

Halliday et al(33) ont conduit TRED-HF, un essai contrôlé randomisé, ouvert, axé sur l'arrêt de tous les traitements de l'insuffisance cardiaque. Les patients présentaient une cardiomyopathie dilatée asymptomatique, stabilisée sous traitement médical avec une FEVG de 50% ou plus, un volume ventriculaire gauche terminal diastolique normal et un NT-proBNP normal. Cinquante et un patients ont été randomisés pour réaliser un arrêt progressif des traitements ou au contraire la poursuite des traitements. Les patients avaient une évaluation clinico-biologique toutes les 4 semaines. La séquence d'arrêt était la suivante : diurétiques de l'anse, puis ARM, puis β -bloquants, puis ACE-I. Le critère de jugement principal était une rechute de la cardiomyopathie dilatée dans les 6 mois. Onze patients (44%) dans le groupe de sevrage ont rechuté, aucun dans l'autre groupe, avec une différence statistiquement significative ($p = 0.0001$).

Une explication physiopathologique de ces effets cliniques est le remodelage inverse du ventricule gauche. Dans l'ICFEr les stimuli hémodynamiques, inflammatoires et neurohormonaux sont responsables du remodelage du ventricule gauche qui va modifier sa géométrie et sa fonction(34). Sous l'effet des traitements, un remodelage inverse peut se produire, c'est-à-dire, que la géométrie et la fonction du ventricule gauche se rapproche à nouveau de celle d'un cœur sain.

Il n'existe actuellement pas d'étude sur l'arrêt des traitements les plus récents de l'insuffisance cardiaque tels que les inhibiteurs du SGLT2. Cependant, l'effet suspensif de tous les autres traitements de l'insuffisance cardiaque ne semble pas être lié à une classe thérapeutique particulière. Il est donc raisonnable de supposer que l'arrêt de ces nouveaux

traitements efficaces entraînera au moins une perte de l'efficacité clinique obtenue, et au pire une détérioration de l'état clinique par effet rebond.

e. Objectifs de ce travail

En tant que centre tertiaire, le service de cardiologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Montpellier suit un nombre important de patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée. L'équipe de recherche rattachée au service de cardiologie a participé à plusieurs essais cliniques internationaux dans l'insuffisance cardiaque. Les malades atteints d'insuffisance cardiaque avancée sont ceux qui, naturellement, se voient proposer le plus souvent de participer à des essais cliniques. Les avantages pour ces patients sont multiples. Le premier est un suivi renforcé par rapport à un suivi standard avec plus de consultations et de suivi paraclinique par biologie ou imagerie. Le second est le bénéfice potentiel apporté par le nouveau traitement. Ces patients sont en effet pour la plupart, sous traitement médical optimal et leurs seules perspectives sont la transplantation, l'assistance cardiaque de longue durée ou des soins d'accompagnement.

Le service de cardiologie du CHU de Montpellier a participé entre 2018 et 2020 aux essais EMPEROR-Reduced et GALACTIC-HF. Comme la plupart des essais cliniques, le traitement administré au cours de l'essai, qu'il s'agisse du *placebo* ou du médicament évalué, a été arrêté après la sortie du patient de l'essai. En effet le design de ces deux études ne prévoyait pas de poursuite du traitement après la fin de l'essai et l'ANSM n'avait pas encore octroyé d'AMM aux gliflozines dans l'insuffisance cardiaque rendant compliquée leur prescription dans cette indication. Par ailleurs, situation unique pour les pays à haut revenus, seule la France ne disposait pas encore de cette classe médicamenteuse pour la prise en charge des patients diabétiques. La dapagliflozine obtint son AMM dans le traitement du diabète de type 2 le 1^{er} avril 2020 avec une prescription restreinte aux endocrinologues. L'extension de l'AMM de la dapagliflozine à l'ICF^{er} ne date que du 9 novembre 2021. L'empagliflozine n'obtient l'AMM

dans le diabète de type 2 que le 19 mars 2021, son extension à l'ICF_{Er} est plus tardive le 8 juin 2022.

Les médecins prenant en charge les malades ayant participé à ces études ont constaté un nombre plus important d'évènements liés à l'insuffisance cardiaque après que ces derniers aient quitté l'essai clinique, et ce indépendamment du groupe de traitement auquel appartenaient les patients, la levée d'aveugle n'ayant pas eu lieu au moment des constatations. La première hypothèse pour expliquer cette dégradation clinique pouvait être l'effet pharmacologique des traitements. En effet, l'empagliflozine et l'omecamtiv mecarbil ont montré une efficacité sur le risque composite de mortalité et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de 30% et de 8% respectivement. L'effet de la plupart des traitements de l'insuffisance cardiaque étant suspensif, on peut supposer que l'arrêt brutal de ces traitements ait pu directement entraîner une détérioration des patients sur le plan de l'insuffisance cardiaque.

Cependant, la levée d'aveugle a permis de constater que certains des patients du groupe *placebo* de ces essais se sont également détériorés au cours de cette période post-essai. Cela pourrait être dû à un effet *nocebo* de l'arrêt de l'étude, mais pourrait aussi être lié au suivi renforcé des essais cliniques par rapport au suivi standard. Enfin ces constatations pourraient aussi être fortuites et liées à l'histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque. Kittleson et al(35) retrouve qu'un score INTERMACS bas est d'autant plus associé à la survenue de décès, d'implantation d'assistance de longue durée ou de transplantation en urgence. Ainsi pour des profils INTERMACS 4, 5, 6 et 7, le risque de survenue d'un de ces évènements à 12 mois est respectivement de 39%, 27%, 24% et 14% sur leur cohorte de 400 patients.

Objectif de l'étude :

Afin de répondre à ces questions, nous avons mené une étude rétrospective sur les patients ayant participé à ces deux essais cliniques. Ces deux études ont l'intérêt de cibler la même population avec des critères d'inclusion similaires et d'avoir eu lieu au même moment. Ainsi les recommandations de l'époque se sont appliquées aux patients des deux études. Enfin, les deux études concernent des molécules qui se sont révélées efficaces. Même si l'effet de l'empagliflozine était plus important sur les évènements cardiovasculaires, de l'ordre de 30% contre 8% pour l'omecamtiv mecarbil, nous avons souligné que l'effet de ce dernier semblait plus marqué chez les patients insuffisants cardiaques sévères avec une réduction de ces évènements de l'ordre de 16% chez ces malades. Or comme nous allons le voir, ces patients constituent une proportion importante des patients inclus.

Clinical and ethical implications of discontinuing treatment at the end of heart failure clinical trials.

David Martinez, Valentin Dupasquier, Celia Vidal, Fabien Huet, Sylvain Aguilhon, Nicolas Chapet, Quentin Delbaere, Sonia Soltani, Benoit Lattuca, Florence Leclercq, Jean-Luc Pasquie, Nicolas Molinari, François Roubille.

1. ABSTRACT

BACKGROUND

Over the past decade, several clinical trials have demonstrated the efficacy of new therapies in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). For participating patients, the treatment under evaluation is often stopped at the end of the trial whatever the result, even if beneficial. Many studies have shown that discontinuation of long-term therapies in HFrEF leads to rapid adverse course of the disease. Less is known about the evolution of the patients in the post-trial period after the discontinuation of these new therapies.

PURPOSE

We sought to determine whether discontinuation of therapies under investigation through well conducted clinical trials in HFrEF was associated with more cardiac outcomes among participating patients.

METHODS

We retrospectively analyzed a cohort of 22 patients with HFrEF from our center who were included, during the same time period, in two international randomized, double-blinded, controlled trials: EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF. These trials studied the effect of empagliflozin and omecamtiv mecarbil respectively. Both trials showed a statistically

significant effect of the new drug on the reduction of heart failure (HF) events or in cardiovascular death. These treatments were discontinued at the end of both trials. The primary outcome of our study was the occurrence of a combination of hospitalization or emergency visit for HF, arrhythmia, heart transplantation, long-term mechanical circulatory support implantation or death from cardiovascular causes.

RESULTS

Patients had a mean age of 59 years, 54.5% were in NYHA class II, the mean LVEF was 21%, the median NT-proBNP was 2523 ng/L, 54.5% had an ischemic cardiomyopathy and 40.9% received a *placebo*. The median follow-up was 17.3 months during the clinical trial and 21.8 months after ending the clinical trial. We recorded 30 adverse events during the clinical trial and 35 events during the post-trial period, in 11 and 16 patients of our cohort respectively. In the post-trial period, 49% of events occurred within the first 6 months. The recurrent survival analysis showed a trend toward degradation during the post-trial period with no significant statistical difference (HR = 1.64 with a 95% CI [0.64 – 4.21] p = 0.3). We also found a trend towards fewer events in patients who received the trial intervention compared with those who received *placebo*, with no significant statistical difference (HR = 0.54 with a 95% CI [0.15 – 1.91], p = 0.3).

CONCLUSION

Analysis of additional patients is needed to confirm that discharge of patients from these clinical trials is associated with worsening HF in participants. This will be possible in a multicenter study. However, this trend is already prompting us to think about a legal framework that could better regulate the end of clinical trials by ensuring post-trial provisions.

2. BACKGROUND

In recent years, many clinical trials on HFrEF testing new drugs have shown interesting outcomes on the reduction of mortality and hospitalizations. Some treatments evaluated by these studies, such as the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARN-I) or the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, are now commonly used as long-term therapy in HFrEF. These advances are important for the management of HF, which affects an increasing number of patients worldwide and is considered a life-threatening condition(36). The risk of death or hospitalization is estimated to be 15.6% per year(6), also causing an important burden for health care systems. Patients participating in a clinical trial potentially benefit from having an effective new drug, as well as a close follow-up. However, at the end of the clinical trial, participants usually have no longer access to the drug. This is the case regardless of the fact that he/she received the *placebo* or the new treatment, and that he/she was improved or not(37). This situation is uncomfortable for the patient and for the physician, who is unable to prescribe the new treatment until it fits into the guidelines and obtains a marketing authorization as well as its reimbursement which usually takes 1 or 2 years(37).

This sudden cessation of treatment may be of concern in HFrEF where it has been shown that discontinuation of an effective treatment is associated with worsening of the disease(33).

However, few studies have looked at the outcomes of patients with heart failure (HF) leaving a clinical trial. We focused on patients who participated in two international, controlled, randomized, double-blind clinical trials on HFrEF, conducted between 2017 and 2020. The first one is EMPEROR-Reduced, which evaluated the empagliflozin, a SGLT2 inhibitor *versus placebo*(14). This trial showed a 30% reduction on cardiovascular death and hospitalization for HF (95% confidence interval [CI] [0.58 – 0.85]). The second one is GALACTIC-HF, which evaluated the omecamtiv mecarbil, an intravenous cardiac myosin activator, *versus placebo*(18). It showed a 8% reduction of cardiovascular death and HF event (with a 95% CI

[0.86 – 0.99]) with a more marked effect in patients with severely impaired LVEF \geq 28% (HR = 0.84 with a 95% CI [0.77 - 0.92]).

As these treatments have shown clinical efficacy on HFrEF, we sought to evaluate whether stopping these treatments at the end of the trials was associated with more HF related events in patients.

3. METHODS

a. Trial design and oversight

This observational, retrospective, survival study was conducted by performing a systematic analysis of the patient's medical records from April 2017 to July 2022 in the cardiology department of the University Hospital of Montpellier, France. Events in this single-center cohort were classified according to whether they occurred while the patient was enrolled in the EMPEROR-Reduced or GALACTIC-HF clinical trials or after discharge from the clinical trial. Importantly, neither SGLT2 inhibitors or omecamtiv were commercially available in France at the date of end of these studies.

This study is an academic work which was conducted independently of the sponsors of the EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF studies. This work was approved by the institutional review board of the University Hospital of Montpellier (IRB ID 202201271).

b. Patients

Patients included in this study were participants of the EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF trials in Montpellier University Hospital from April 2017 to July 2020. Patients had to have been randomized in the trial and had received the study treatment (*placebo* or test drug).

The inclusion criteria of EMPEROR-Reduced were adults (\geq 18 years of age) with symptomatic chronic HF (NYHA functional class \geq II), with a LVEF \leq 40% with an appropriate treatment. Patients with LVEF between 30% and 40% had to have been

hospitalized for HF within the previous 12 months or to have an elevated NT-proBNP level (≥ 1000 pg/ml in those with a LEVF of 31% to 35% or ≥ 2500 pg/ml in those with a LEVF of 36% to 40%).

The inclusion criteria of GALACTIC-HF were adults (between 18 and 85 years of age) with a symptomatic chronic HF (NYHA functional class \geq II) and a LEVF \leq 35%. Patients had to be hospitalized for HF at the inclusion or made an emergency visit to the emergency department or been hospitalized for HF within one year before inclusion.

Patients were excluded in case of death, heart transplantation or durable mechanical circulatory support (MCS) implantation which was a Left-ventricular Assistance Device (LVAD) in our center.

c. Analyzed outcomes

The primary outcome was a composite of HF decompensation, arrhythmia, heart transplantation, durable MCS implantation or death from HF-related causes.

Heart failure decompensation was defined as an unplanned hospitalization or consultation for acute HF, a visit to the emergency department due to HF, or a planned consultation showing signs of overload and leading to a change in treatment and a close clinical re-evaluation. For patients participating in the telecardiology program, a tele-alarm resulting in a change in treatment, or an unscheduled consultation were considered a significant event.

Arrhythmia was defined as the occurrence of any sustained ventricular arrhythmia, or the occurrence of a supraventricular arrhythmia requiring hospitalization or intervention. If arrhythmia occurred concomitantly to a HF decompensation, the listed event was arrhythmia provided it was the main purpose of the consultation or the hospitalization.

Heart transplantation was recorded whether it was a scheduled procedure for a patient already on transplantation list, or an emergency procedure following an acute episode. If the transplantation, the durable MCS implantation or the death occurred during an acute

HF decompensation or a short-term MCS, the listed event was only heart transplantation, MCS implantation or death.

The secondary outcome was the occurrence of **major events** defined as a composite of heart transplantation, durable MCS implantation or death from HF-related causes.

d. Statistical analysis

Statistical analyses were carried out by statisticians of the public health department of the University Hospital of Montpellier.

We firstly analyzed the recurrent survival on all HF-related events previously described.

We used a frailty model based on a Cox random-effects model. This model allowed us to analyze recurrent events, ie., to analyze several events for the same patient. We put a random effect on the patient because the characteristics of the differences between individuals are not captured by the covariables measured. We used the `coxme` function of the `coxme` package of R software.

We performed a second analysis on the occurrence of a major event as previously defined. As we had a maximum of one event per patient, we used a Cox survival model. We used the `coxph` function of the `survival` package of R software.

We finally analyzed the cumulative incidence of the first event of each patient depending on whether he received the drug under evaluation or the *placebo*. We used a Gray's test to compare the equality of the cumulative incidence between the treatment groups. We used the `cuminc` function of the `cmprsk` package of R software.

4. RESULTS

a. Patient characteristics

Between February 2018 and August 2019, 10 patients were screened for the EMPEROR-Reduced trial and between June 2017 and April 2019, 13 patients were screened for GALACTIC-HF trial. One patient from GALACTIC-HF was excluded because he never

received the trial drug. Twenty-two patients were analyzed in our clinical trial cohort. During this period, 5 patients presented an exclusion criterion (death, transplantation or long-term MCS). Thus, 17 patients were analyzed in the post-trial cohort (**Figure 1**).

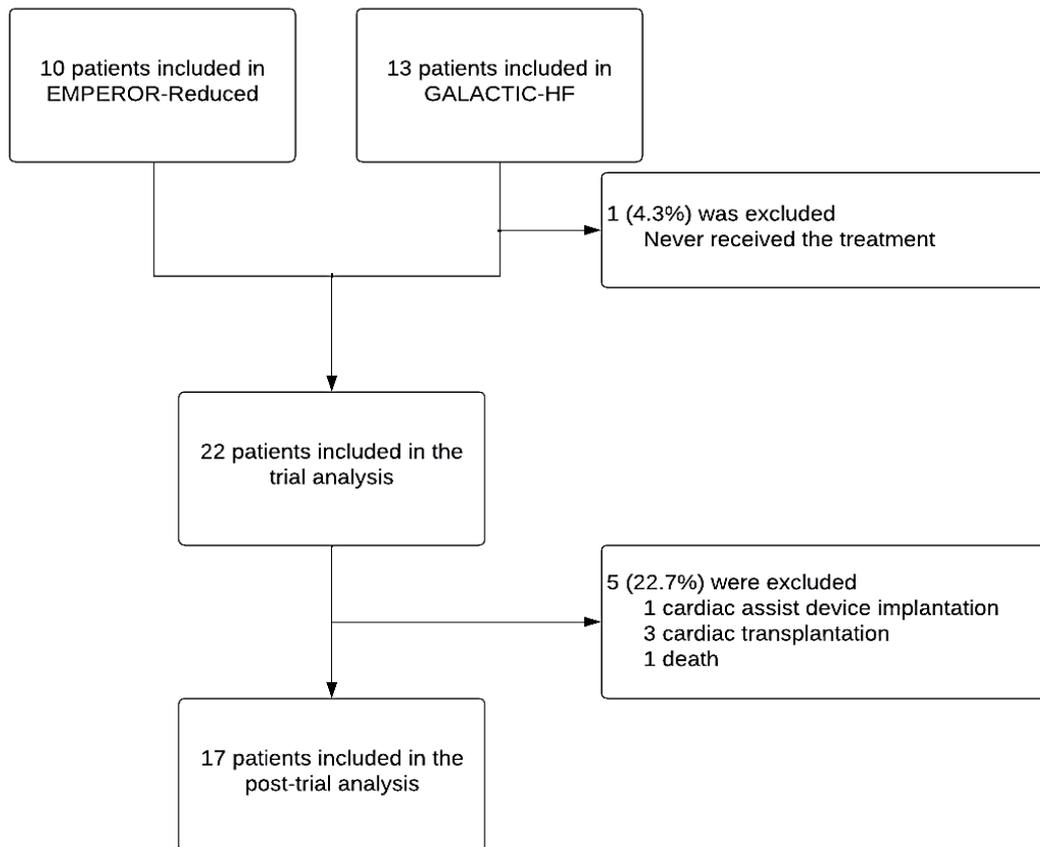


Figure 1 - Flowchart

The median age was 60 years (interquartile range [IQR], 55 to 65), sex-ratio was 7:1 M/F, 54.5% were NYHA functional class II at inclusion. The median LVEF was 20% (IQR, 1.70 – to 23.5), the median NT-proBNP was 2523 ng/L (IQR, 936 to 4,114), 54.5% had an ischemic cardiomyopathy. Medical treatment was optimized according to guidelines (**Table 1**). We noted that 18.4% of the patients did not have a renin-angiotension-aldosterone system inhibitor due to poor tolerance, mostly hypotension and renal failure. During the clinical trial participation, 13 patients (59.1%) received the drug under investigation (empagliflozin or omecamtiv mecarbil), the others received a *placebo*. The median duration of follow-up was 17.3 months in the trial group (IQR, 13.1 to 26.1) and 21.8 months in the post-trial group (IQR, 5.7 to 23.5).

Table 1. Baseline characteristics

Median age – years (IQR)	60	(55 – 65)
Female sex – no. (%)	3	13.6%
Cohort – no. (%)	22	
EMPEROR-Reduced	10	45.5%
GALACTIC-HF	12	54.5%
Treatment received - no. (%)		
Empagliflozin or Omecamtiv	13	59.1%
Placebo	9	40.9%
Cause of heart failure – no. (%)		
Ischemic cardiomyopathy	12	54.5%
Dilated cardiomyopathy	9	40.9%
Cardiac amyloidosis	1	4.5%
Comorbidities – no. (%)		
Diabetes mellitus	7	31.8%
Atrial fibrillation	12	54.5%
Chronic renal failure [†]	10	45.5%
NYHA functional class – no (%)		
I	4	18.2%
II	12	54.5%
III	6	27.3%
IV	0	0%
Median Left ventricular ejection fraction - % (IQR)	20	(17.0 – 23.5)
Median NT-proBNP – pg/ml (IQR)	2,523	(936 – 4,114)
Median eGFR – ml/min/1.73 m² (IQR)	63	(48 – 78)
Heart failure therapy – no. (%)		
ACE-I or ARB or ARN-I	18	81.8%
ARN-I	13	59.1%
Beta-blocker	19	86.4%
Mineralocorticoid receptor antagonist	16	72.7%
SGLT2 inhibitor	0	0%
Ivabradine	6	27.3%
Cardiac resynchronization therapy	8	36.4%
Implantable cardioverter defibrillator	22	100%
Median furosemide dose – mg (IQR)	80	(20 – 231)

† Chronic renal failure was defined as an eGFR \leq 60 ml/min/1.73m²
 ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, ARN-I: angiotensin receptor neprilysin inhibitor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, IQR: interquartile range, NT-proBNP: N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NYHA: New York Heart Association, SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

b. Outcomes

The combined outcome of HF decompensation, arrhythmia, heart transplantation, long-term MCS implantation or cardiovascular death was recorded 65 times during the entire follow-up. The majority of events (66.2%) corresponded to a decompensation of HF. We recorded 30 events in 11 of 22 patients (50.0%) during their participation in the clinical trial and 35 events in 16 of 17 patients (94.1%) after discharge. We noted that 50% of the first events occurred within the first 6 months after the end of the clinical trial. With the exception of arrhythmias, more events occurred in the poststudy period than during the study. This exception can be explained by the fact that few patients aggregated most of the arrhythmia events. These patients progressed rapidly, either to stabilization with antiarrhythmic therapy or to deterioration leading to death or heart transplantation.

The multivariate analysis of recurrent survival showed a trend towards an increased number of events in the post-trial period, which did not reach statistical significance (HR = 1.64 with a 95% CI [0.64 – 4.21], $p = 0.3$) (**Table 2**). Analysis of major events (cardiovascular death, heart transplantation or durable MCS) showed a trend towards an increased number of events at the end of the clinical trial that did not reach statistical significance (HR = 2.39 with a 95% CI [0.78 – 7.34], $p = 0.13$).

We also found a trend towards fewer events in patients who received the trial intervention compared with those who received *placebo*, with no significant statistical difference (HR = 0.54 with a 95% CI [0.15 – 1.91], $p = 0.3$) (**Table 3**). Whether patients received the *placebo* or the trial intervention had no influence on major events (HR = 1.01 with a 95% CI [0.33 to 3.09], $p > 0.9$).

Table 2. Outcomes according to the study period

	Trial group (N = 22)	Post-trial group (N = 17)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
All events* - no.	30	35	1.64 (0.64 – 4.21) ¹ 1.76 (0.69 – 4.51) ²	0.3 0.2
HF decompensation	18 (60%)	25 (71.4%)		
Arrhythmia	7 (23.3%)	2 (5.7%)		
Heart transplantation	4 (13.3%)	4 (11.4%)		
Long-term MCS	0 (0%)	1 (2.9%)		
Death	1 (3.3%)	3 (8.6%)		
Events occurring within 6 months – no.	3 (10%)	17 (49%)		
Major events** - no.	5	8	2.39 (0.78 – 7.34) ¹ 2.39 (0.78 – 7.32) ²	0.13 0.13
Median first event – months	11.2	6.1		
Patient affected*** - no.	11 (50%)	16 (94%)		

Table 3. Outcomes according to the drug received

	Placebo group (N = 9)	Intervention group (N = 13)	Hazard Ratio (95% IC)	P Value
All events* - no.	31	32	0.54 (0,15 – 1.91) ¹ 0.50 (0,15 – 1.66) ²	0.3 0.3
Major events** - no.	5	8	1.01 (0.33 – 3.09) ¹ 0.96 (0.31 – 2.93) ²	> 0.9 > 0.9
Events occurring within 12 months – no.	18	17	0.46 (0.06 – 3.74)	0.5
First event – months	16.8	19.2	1.21 (0.35 – 4.14)	0.8
Patient affected*** - no.	9 (100%)	12 (92.3%)		

1 Multivariate recurrent survival analysis on treatment group (*placebo* or *intervention*) and on period group (trial or post-trial)
2 Univariate recurrent survival analysis
* All events were a composite of HF decompensation, arrhythmia, heart transplantation, long-term MCS and cardiovascular death
** Major events were a composite of heart transplantation, long-term MCS and cardiovascular death
*** Patients affected are those who had at least one event
HF: heart failure, MCS: mechanical circulatory assistance

When considering the cumulative incidence of the first event during participation in the clinical trial, there was no difference between patients who received the trial treatment or *placebo* ($p = 0.77$). Similarly, receiving treatment or *placebo* did not affect the occurrence of a first event after the end of the clinical trial ($p = 0.89$) (**Figure 2**). Major events outcomes (cardiovascular death, heart transplantation and long-term MCS) were similar, with no difference between patients who received the treatment during the clinical trial ($p = 0.74$) and after the clinical trial ($p = 0.85$) (**Figure 3**).

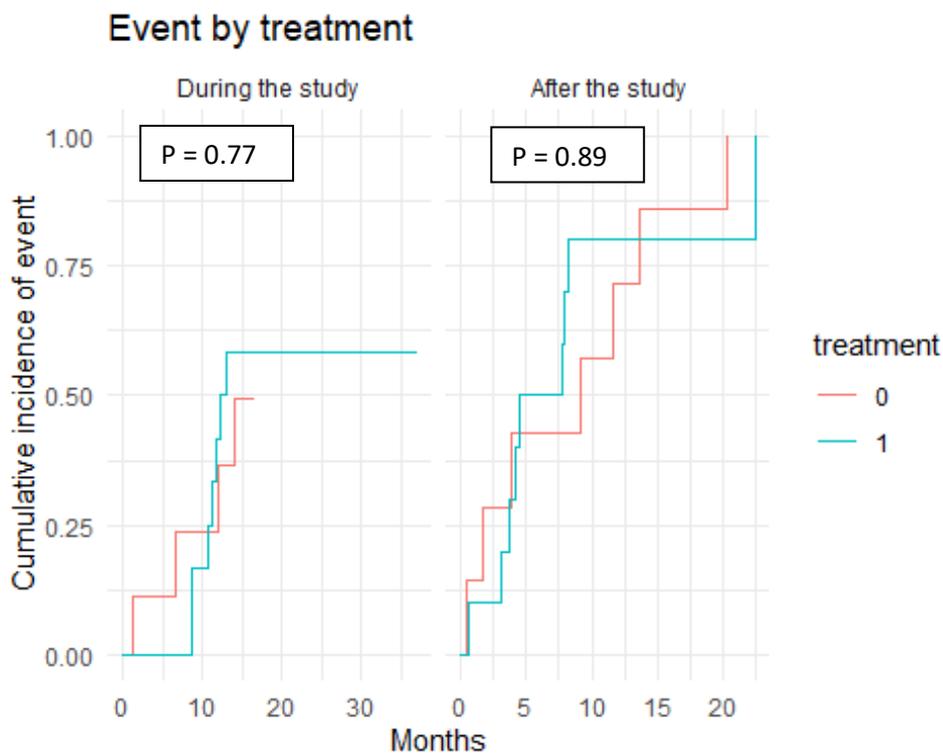


Figure 2 - Cumulative incidence of the first event

Strong event by treatment

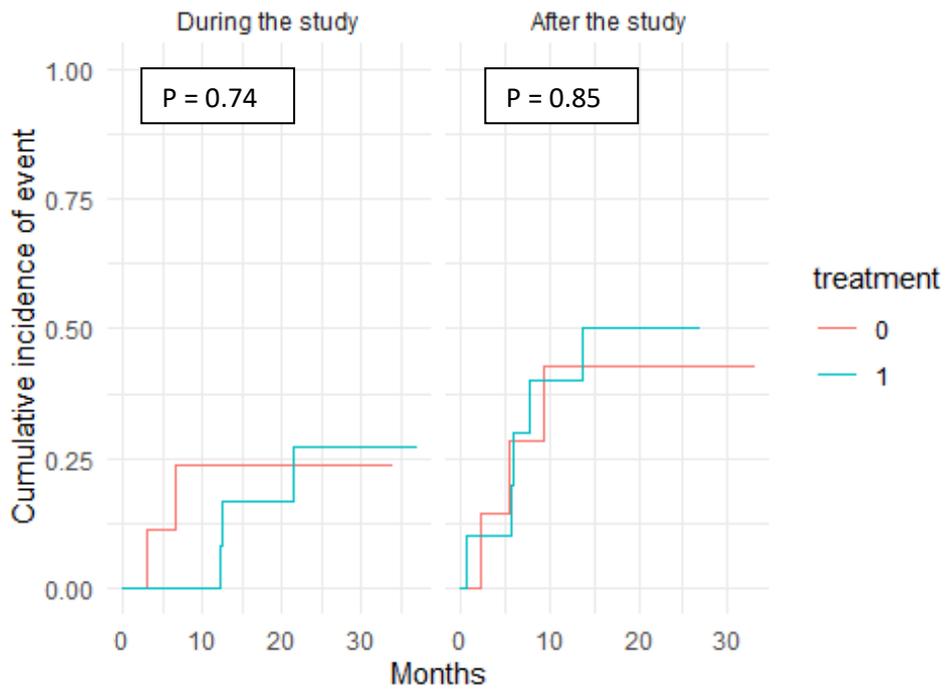


Figure 3 - Cumulative incidence of the first major event

5. DISCUSSION

We sought to demonstrate an association between treatment discontinuation after a clinical trial in HFrEF and the occurrence of HF-related events. This association is suggested by the suspensive nature of the treatments currently used in HFrEF, i.e., that the benefit of the treatment seems to disappear when the treatment is stopped. Until today we did not find publications related to this question in HF clinical trials. The ethical issue of post-trial provisions mainly appeared in the 1990s with the clinical trials conducted on HIV(38). Clinical trials on anti-retrovirals were conducted in low-income countries. In response, attempts at international regulation were proposed. For example, the World Medical Association's Declaration of Helsinki recommends that post-study provisions be included in the design of the study protocol(27). The International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans written by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), a body of World Health Organization (WHO) emphasizes the need for a post-trial access plan in low-income countries where the health care system cannot guarantee future access to trial drugs(39).

This monocentric study points to a trend toward a 64% augmentation of HF-related events after discharge from a clinical trial on HFrEF for participants without statistical significance. The lack of association could, of course, be explained by the actual lack of effect of discontinuing treatment at the end of a HF clinical trial. However, there are other explanations for this lack of association, most notably the lack of statistical power due to the size of the population. In addition, after a median time of 12.4 months, patients in the post-trial group were gradually given access to another gliflozin (dapagliflozin) which tended to homogenize the groups.

The degradation during the post-trial period seems to be driven by the pharmacological effect of the treatments. We observe a trend toward a 46% reduction of events for participants in the intervention arm without statistical significance. The lack of association could be due to the same reasons as previously developed. We cannot exclude the presence of a *nocebo* effect linked to cessation of a treatment from which the patient thinks he is benefiting.

The clinical severity of the patients involved could also affect the outcome. It appears that the stage of HF of the studied patients was more advanced than the average of the patients in the EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF studies. The mean LVEF was 21% *versus* 28% and 27% for EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF respectively. The median NT-proBNP level was 2523 pg/ml *versus* 1887 pg/ml and 1977 pg/ml for EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF respectively. Patients were also younger with a median age of 60 years *versus* 67 years and 65 years for EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF respectively. This is due to the fact that Montpellier University Hospital is a tertiary center following patients with advanced heart failure, some of whom are awaiting for a heart transplant or long-term MCS. For these patients, who are often optimally treated with medication and non-medication therapies, the possibility of a new treatment is an opportunity with regard to the terrible prognosis of advanced HF.

One might assume that these results are related to a “center effect”, in particular to a lack of follow-up in the post-trial group. However, the population data does not support this hypothesis. Despite the severity of the patients, their treatment was in accordance with the current guidelines, which did not yet include SGLT2 inhibitors. ACE-I and β -blockers were marginally less prescribed than in the EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF studies, mostly because of poor hemodynamic or kidney tolerance. Rhythmics therapies were well used. All patients had a defibrillator *versus* 32% in EMPEROR-Reduced and GALACTIC-HF.

Cardiac resynchronization therapy (CRT) was more used than in most cohorts with 36% of patients equipped. In comparison, in a Swedish cohort of 12807 patients, only 7% had a CRT and 24% had an indication but non-use of CRT(40). All the patients were closely followed almost exclusively in our center. When considering the frequency of visits between the participants and a cardiologist of our department (including scheduled or unscheduled consultation, echography, scheduled or unscheduled hospitalization), patients were seen on average every 1.9 months (IQR 0.5 – 2.8) while participating in the clinical trial and on average every 2.6 months (IQR 0.8 – 3.5) after leaving the clinical trial.

To overcome to most of these limitations, we propose to extend this study to other centers that have participated in these HFrEF studies. This will not only increase the number of patients and thus the statistical power, but would also remove doubt about a “center effect” of the results. The realization of a prospective protocol, although attractive, does not seem feasible taking into account all the questions raised. By including and randomizing patients into a clinical trial arm or a control arm, patients in the control arm would, by definition, already be included in a clinical trial. The most appropriate way to address the question seems to undertake a retrospective, rigorous and exhaustive analysis of any events, which is the case of this study with no loss of sight.

Even if we cannot conclude on the association between the end of HFrEF clinical trials and HF-related events, these preliminary results raise ethical questions for the practitioners conducting clinical trials and for the health authorities responsible for monitoring them. HFrEF is the archetype of severe chronic disease in which these ethical issues can have serious immediate consequences for the involved patients. Major progress in the treatment of HFrEF in the past years is mainly due to clinical trials, and they have allowed a large number of patients to benefit from these advances. However, practitioners should be vigilant at the ending period of a clinical trial, which, according to our data, seems to be

more conducive to the occurrence of acute decompensation. To their defense, practitioners are not supported by legislation, such as the European Union Regulation No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use(28) which, unlike the aforementioned international recommendations, does not require post-trial provisions. A few countries, such as Brazil, specify these provisions more directly(41). But actually, given the additional costs to the promoters, these provisions are rarely made(38). This can have deleterious consequences for the participants without whom these experiments would never have been possible.

COMMENTAIRES ET PERSPECTIVES

1. Discussion des résultats obtenus

L'étude monocentrique d'une cohorte de 22 patients porteurs d'insuffisance cardiaque avancée a montré une tendance à l'augmentation des événements liés à l'insuffisance cardiaque de l'ordre de 64% après que ces derniers soient sortis d'un essai clinique de phase III sur l'insuffisance cardiaque. Une tendance à la diminution de ces événements de l'ordre de 46% est également retrouvée dans le groupe des patients ayant eu le traitement étudié. Ces tendances ne sont pas significatives sur le plan statistique, possiblement par un manque de puissance et donc de sujets nécessaires.

La plupart des patients qui ont participé à ces essais cliniques étaient également inclus dans le programme de télésurveillance, basé sur la surveillance du poids et des symptômes. Les alertes de télésurveillance conduisant à une consultation, une hospitalisation ou une augmentation des diurétiques de l'anse ont été considérées comme des événements significatifs dans ce travail. Le nombre de patients concerné était similaire pendant leur participation à EMPEROR-Reduced et GALACTIC-HF et après (13 et 12 patients respectivement), de sorte que la télésurveillance n'a pas eu d'effet différentiel sur l'identification des événements.

Après être sortis des essais EMPEROR-Reduced et GALACTIC-HF, 7 patients (41.2%) ont participé à d'autres essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque. Le délai moyen d'inclusion dans une de ces nouvelles études était de 13.6 mois. Parmi ces essais on retrouve une étude interventionnelle visant à évaluer le bénéfice et la sécurité de dispositifs de shunt inter-atrial chez les patients atteints d'ICF_{Er}(42). Il n'est pas possible de savoir dans quelle mesure ces études et ces dispositifs ont influencé la survenue d'événements. Nous savons uniquement

que ces dispositifs n'ont, pour l'heure, pas démontré de bénéfice sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque et les décès chez les patients avec une FEVG $\geq 40\%$ (43).

2. Extension de cette étude à d'autres centres

Des données issues de plusieurs centres français ayant participé aux études EMPEROR-Reduced et GALACTIC-HF sont en cours de recueil. Ces nouvelles données devraient permettre de déterminer si la tendance observée au CHU de Montpellier est due à un « effet-centre » et si l'absence de significativité est liée ou non à un manque de puissance statistique. Les premières données dont nous disposons sont celles du service de cardiologie du CHU de Nîmes qui a participé à l'étude GALACTIC-HF entre août 2018 et juillet 2020. En suivant le même protocole précédemment décrit, nous avons recueilli les données sur les événements survenus entre août 2018 et juillet 2022 chez les 11 participants nîmois inclus dans l'étude. Cette population un peu plus âgée que la cohorte montpelliéraine comportait des patients porteurs d'insuffisance cardiaque sévère avec une FEVG moyenne à 28%, un NT-proBNP à 4203 pg/ml et près de 45.5% de classe fonctionnelle NYHA 3 (**Table 4**). Du fait du protocole de l'étude GALACTIC-HF, la plupart des patients étaient inclus dans les suites d'une décompensation cardiaque qui était même, pour certains, récemment diagnostiquée.

Table 4. Baseline characteristics of the University-Hospital of Nimes cohort

Median age – years (IQR)	64	(58 – 75)
Female sex – no. (%)	1	9.1%
Cohort – no. (%)	11	
EMPEROR-Reduced	0	0%
GALACTIC-HF	11	100%
Cause of heart failure – no. (%)		
Ischemic cardiomyopathy	9	81.8%
Dilated cardiomyopathy	2	18.2%
Cardiac amyloidosis	0	0%
Comorbidities – no. (%)		
Diabetes mellitus	4	36.4%
Atrial fibrillation	8	72.7%
Chronic renal failure†	5	45.5%
NYHA functional class – no (%)		
I	0	0%
II	5	45.5%
III	5	45.5%
IV	1	9.1%
Median Left ventricular ejection fraction - % (IQR)	28	(26 – 30)
Median NT-proBNP – pg/ml (IQR)	4203	(2,188 – 6,767)
Median eGFR – ml/min/1.73 m² (IQR)	47	(43 – 68)
Heart failure therapy – no. (%)		
ACE-I or ARB or ARN-I	11	100%
ARN-I	6	54.5%
Beta-blocker	8	72.7%
Mineralocorticoid receptor antagonist	9	81.8%
SGLT2 inhibitor	0	0%
Ivabradine	2	18.2%
Cardiac resynchronization therapy	1	9.1%
Implantable cardioverter defibrillator	7	63.6%
Median furosemide dose – mg (IQR)	165	(100 – 500)

† Chronic renal failure was defined as an eGFR \leq 60 ml/min/1.73m²
ACE-I: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, ARN-I: angiotensin receptor neprilysin inhibitor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, IQR: interquartile range, NT-proBNP: N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NYHA: New York Heart Association, SD: standard deviation, SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

La sévérité des patients est corroborée par la mortalité importante au cours de l'étude avec 5 patients (38.5%) qui décèdent pendant qu'ils participent à l'essai GALACTIC-HF (**Figure 3**).

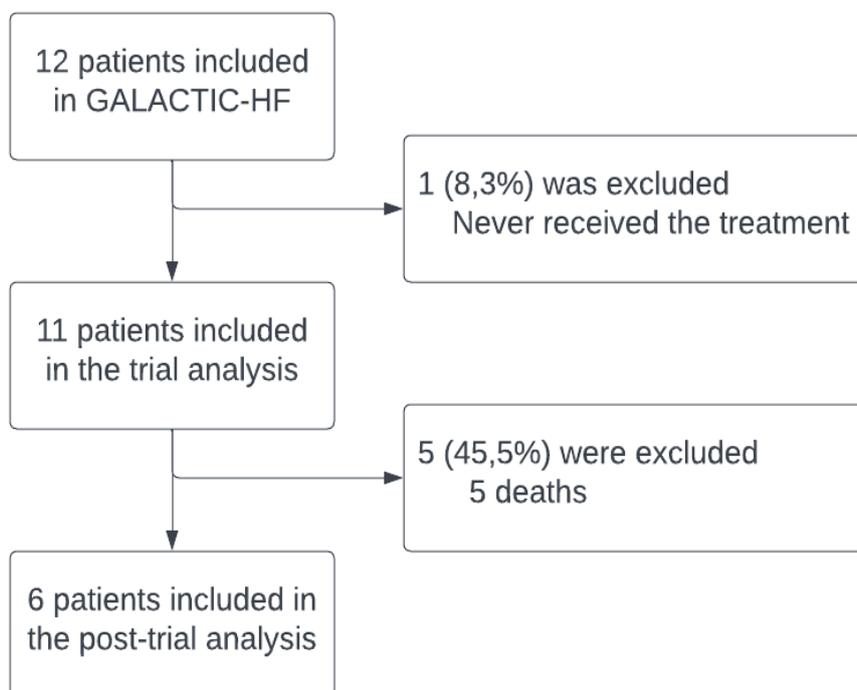


Figure 4 - Flowchart of the University-Hospital of Nimes cohort

La tendance observée sur la cohorte du CHU de Montpellier n'est pas retrouvée dans cette cohorte nîmoise. Huit patients (72.7%) ont présenté au moins un événement pendant leur participation à l'étude GALACTIC-HF avec un suivi médian de 14.7 mois. Seuls 3 patients (50.0%) ont présenté au moins un événement après l'étude avec une durée de suivi médiane de 23.7 mois. Sur les 20 événements recueillis, la majorité (70.0%) étaient des poussées d'insuffisance cardiaque aiguë. Aucune transplantation ou assistance de longue durée n'a été réalisée. On note un nombre important de décès (6 sur toute la durée du suivi), dont une part importante pendant leur participation à l'étude GALACTIC-HF (**Table 5**).

Table 5. Outcomes according to the study period of the University-Hospital of Nimes cohort

	Trial group (N = 11)	Post-trial group (N = 6)
All events* - no.	13	7
HF decompensation	8 (61.5%)	6 (85.7%)
Arrhythmia	0 (0%)	0 (0%)
Heart transplantation	0 (0%)	0 (0%)
Long-term MCS	0 (0%)	0 (0%)
Death	5 (38.5%)	1 (14.3%)
Events occurring within 6 months – no.	5 (38.5%)	2 (28.6%)
Major events** - no.	5	1
Median first event – months	4.6	3.8
Patient affected*** - no.	8 (72.7%)	3 (50%)

* All events were a composite of HF decompensation, arrhythmia, heart transplantation, long-term MCS and cardiovascular death
** Major events were a composite of heart transplantation, long-term MCS and cardiovascular death
*** Patients affected are those who had at least one event
HF: heart failure, MCS: mechanical circulatory assistance

Plusieurs facteurs autres qu'un effet-centre, qui n'est toujours pas exclu, pourraient expliquer la différence de ces données par rapport à celles du CHU de Montpellier. D'une part il n'y a pas de participant à l'étude EMPEROR-Reduced dans cette cohorte. Or l'effet clinique de l'empagliflozine semblant plus important que celui de l'omecamtiv mecarbil, il est possible que la tendance observée sur la cohorte montpelliéraine soit poussée par les participants de l'étude EMPEROR-Reduced, même si la taille de la cohorte ne permettait pas de déceler de tendance. Le mode de recrutement peut également expliquer ces résultats. La plupart des patients de la cohorte nîmoise étaient recrutés au décours d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec, dans les suites, un renforcement du traitement et du suivi ayant pour conséquence soit l'amélioration du patient, soit un échappement thérapeutique conduisant au décès.

3. Considérations éthiques soulevées par ces résultats

La conception de notre étude est similaire à celle d'un essai croisé. Cependant, l'exclusion des patients décédés, transplantés ou assistés réduit nécessairement la comparabilité des groupes. L'augmentation du nombre d'événements au fil du temps pourrait également être due à d'autres facteurs tels que : l'histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque s'aggravant avec le temps, la probabilité croissante d'obtenir un greffon pour les patients inscrits sur liste de transplantation pendant une longue période. Par exemple en 2014, d'après l'Agence de Biomédecine, près de 68% des patients inscrits sur liste ont été greffés dans l'année.

Les considérations sur l'éthique des essais cliniques soulevées par ce travail sont nombreuses. Les promoteurs ne peuvent garantir aux patients qui y participent une amélioration clinique car elle est inconnue sur le plan scientifique et l'essai a pour objectif de répondre à cette question. Il doit en revanche tout faire pour garantir l'absence de dégradation pour le patient qui y participe. Cela passe par des études préliminaires, dites de phase I et de phase II. La présence d'un groupe contrôle dans les essais de phase III étaient au début du XXe siècle décrié, car l'on considérait que donner un *placebo* était une perte de chance pour les participants. Cette conception avait du sens à l'ère des maladies infectieuses où les premiers antibiotiques ont, par leur effet spectaculaire, révolutionné le pronostic de ces maladies autrefois mortelles. Mais dans la médecine du XXIe siècle, les principales pathologies sont des maladies chroniques, au premier rang desquelles les maladies cardiovasculaires, et les effets des traitements ne peuvent plus se satisfaire de la dichotomie : guérison ou décès du malade. L'utilisation de groupe contrôle et de *placebo* apparaît donc légitime pour élargir les connaissances scientifiques. Cependant dans quelle mesure faut-il accepter de continuer un traitement en cours d'évaluation, alors même qu'il n'a pas fait toute la preuve de son efficacité ni même été recommandé par une société savante ?

Une première piste concerne les analyses intermédiaires. Il s'agit d'analyses programmées dès la conception de l'étude, qui ont deux objectifs principaux. D'une part s'assurer qu'il n'y ait pas d'évènements indésirables graves non connus qui compromettent la sécurité du médicament à l'essai. D'autre part, que l'efficacité du traitement ne soit pas supérieure à celui attendu ce qui ferait que l'essai serait prolongé par futilité. Un premier exemple est le Children's Oncology Group, essai clinique de phase III, contrôlé, randomisé, comparant l'ajout d'une nouvelle immunothérapie (Ch14.18) au traitement habituel administré dans les 110 jours après autogreffe de cellule souches dans le neuroblastome à haut-risque. Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente de l'enfant, avec une mortalité importante (survie sans évènement à 5 ans < 30% pour les formes à haut risque(44)). Les analyses intermédiaires retrouvent une supériorité à 2 ans sur la survie sans événement de 20% pour le nouveau traitement. Au vu de ces résultats, les investigateurs choisirent de changer le protocole et de proposer l'immunothérapie aux patients du groupe contrôle sans garantie de résultat, car ils bénéficient du traitement après les 110 jours du protocole initial. Un autre exemple est l'essai Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) qui compare en 1999 l'ajout de spironolactone contre *placebo* au traitement standard de l'ICFÉR de l'époque(10). Après 24 mois d'études, les analyses intermédiaires ont montré une diminution supérieure à ce qui été initialement attendu sur la mortalité en faveur de la spironolactone (HR = 0.70 avec un IC 95% [0.60 – 0.82], p = 0.001). L'essai a donc été arrêté prématurément. Dans la mesure où arrêter un traitement de fond de l'ICFÉR expose à une détérioration, il semblerait éthiquement légitime de poursuivre un traitement à l'essai dont les analyses intermédiaires n'ont pas décelé un excès d'évènements indésirables graves et où les analyses intermédiaires montrent au minimum une tendance à l'amélioration en faveur du traitement à l'essai. Dans le cas des gliflozines, cette sécurité d'emploi était déjà bien connue car documentée dans les analyses en sous-groupe chez les insuffisants cardiaques menés au cours des études princeps sur son effet anti-diabétique.

La variété des situations dans les essais cliniques, liée aux différentes pathologies, aux différences de traitements et aux variétés des patients eux-mêmes, rend difficile un encadrement standardisé de la fin d'un essai clinique. Dans la mesure où l'essai clinique porte sur une maladie chronique sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient et dans la mesure où le praticien ou le patient constate une amélioration de son état clinique sous traitement, il paraît licite de lui offrir le choix de pouvoir poursuivre ce traitement. Cette extension serait par nature limitée dans le temps, jusqu'à ce que les résultats finaux infirment scientifiquement toute efficacité de ce traitement, ou qu'au contraire il affirme son efficacité, auquel cas cette extension du traitement lui permettrait de patienter jusqu'à obtention d'un remboursement et d'une mise sur le marché par les autorités de santé. L'expertise du praticien suivant le patient serait déterminante pour évaluer l'amélioration clinique du patient sous traitement. Les comités d'éthique pourraient également avoir un rôle décisionnaire en centralisant les retours des praticiens et en incitant les promoteurs à fournir des provisions post-études s'ils les jugent nécessaires. Les textes législatifs ne sont pour l'heure pas assez explicites pour que les promoteurs aient l'obligation de fournir ces traitements. Des négociations entre promoteurs et autorités de santé semblent nécessaires pour mieux encadrer cette période peu réglementée de la fin des essais cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 21 sept 2021 [cité 12 avr 2022];42(36):3599-726. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. janv 2015 [cité 4 nov 2022];28(1):1-39.e14. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731714007457>
3. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol* [Internet]. oct 1967 [cité 29 janv 2023];20(4):457-64. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002914967900239>
4. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* [Internet]. 4 août 2020 [cité 22 juin 2022];324(5):488. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768982>
5. Santé Publique France, dossier thématique du 17 juin 2019 sur l'insuffisance cardiaque [Internet]. Santé Publique France. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque/le-scan/#tabs>
6. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* [Internet]. juin 2016 [cité 4 août 2022];18(6):613-25. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.566>
7. M. GALINIER,, M. BERRY. Insuffisance cardiaque : quoi de neuf ? *Réal Cardiol* 293AvrilMai2013 [Internet]. mai 2013; Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/06/05.pdf>
8. The Consensus Trial Study Group*. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 4 juin 1987 [cité 4 nov 2022];316(23):1429-35. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198706043162301>
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* [Internet]. janv 1999 [cité 4 nov 2022];353(9146):9-13. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698111819>
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2 sept 1999 [cité 5 nov 2022];341(10):709-17. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199909023411001>

11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 11 sept 2014 [cité 29 juin 2022];371(11):993-1004. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 24 janv 2019 [cité 5 nov 2022];380(4):347-57. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 21 nov 2019 [cité 29 juin 2022];381(21):1995-2008. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
14. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 8 oct 2020 [cité 12 avr 2022];383(15):1413-24. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022190>
15. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* [Internet]. 19 oct 2021 [cité 5 nov 2022];144(16):1284-94. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>
16. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 14 mai 2020 [cité 14 sept 2022];382(20):1883-93. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915928>
17. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. avr 2020 [cité 12 avr 2022];8(4):329-40. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177920300020>
18. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 14 janv 2021 [cité 12 avr 2022];384(2):105-16. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2025797>
19. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. juin 2009 [cité 29 janv 2023];28(6):535-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249809001910>
20. Hariri IM, Dardas T, Kanwar M, Cogswell R, Gosev I, Molina E, et al. Long-term survival on LVAD support: Device complications and end-organ dysfunction limit long-term success. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. févr 2022 [cité 29 janv 2023];41(2):161-70. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105324982102413X>

21. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. juin 2017 [cité 29 janv 2023];31(2):237-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689617300393>
22. Gouvernement Français. Articles L1121 à L1126 [Internet]. Code de la santé publique. Sect. Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1) Première partie : Protection générale de la santé (Articles L1110-1 à L1545-4) Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé (Articles L1110-1 à L1181-1) Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1126-12). Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/#LEGISCTA000025457387
23. Lind James. 1762. *An Essay on the Most Effectual Means of Preserving the Health of Seamen in the Royal Navy. Containing Directions Proper for All Those Who Undertake Long Voyages at Sea or Reside in Unhealthy Situations. with Cautions Necessary for the Preservation of Such Persons As Attend the Sick in Fevers.* The 2d ed. improved and enl. ed. London: D. Wilson.
24. Keel O. *La médecine des preuves: Une histoire de l'expérimentation thérapeutique par essais cliniques contrôlés.* Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2011.
25. Lambert SM, Markel H. Making History: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1 mai 2000 [cité 16 nov 2022];154(5):512. Disponible sur: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.154.5.512>
26. The Nuremberg Code (1947). *BMJ* [Internet]. 7 déc 1996 [cité 18 nov 2022];313(7070):1448-1448. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.313.7070.1448>
27. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* [Internet]. 27 nov 2013 [cité 18 mai 2022];310(20):2191. Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
28. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance [Internet]. avr 16, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj>
29. Morimoto S ichiro, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can β -blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? *Am Heart J* [Internet]. sept 1999 [cité 14 mai 2022];138(3):456-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000287039970147X>
30. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* [Internet]. sept 1989 [cité 14 mai 2022];80(3):551-63. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.80.3.551>

31. Pflugfelder PW, Baird G, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. nov 1993 [cit  14 mai 2022];22(6):1557-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0735109793905780>
32. Chen Y, Qiu Z, Jiang J, Su X, Huang F, Tang J, et al. Outcomes of Spironolactone Withdrawal in Dilated Cardiomyopathy With Improved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 16 sept 2021 [cit  14 mai 2022];8:725399. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.725399/full>
33. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet* [Internet]. janv 2019 [cit  12 avr 2022];393(10166):61-73. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361832484X>
34. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. sept 2019 [cit  16 f vr 2023];7(9):782-94. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177919304743>
35. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmannshof DA, et al. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. janv 2020 [cit  29 janv 2023];39(1):16-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249819316353>
36. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. ao t 2018 [cit  29 juin 2022];6(8):678-85. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177918302191>
37. Roubille F, Lamblin N. A New Requirement for Publication: Access to Effective Drugs for Ethical Reasons, The Example of Heart Failure. *ESC Heart Fail* [Internet]. avr 2021 [cit  12 avr 2022];8(2):799-801. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13240>
38. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional ap s o fim da pesquisa cl nica – Revis o da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc M dica Bras* [Internet]. nov 2011 [cit  15 janv 2023];57(6):710-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S010442301170416X>
39. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans [Internet]. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016 [cit  30 d c 2022]. Disponible sur: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>
40. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, St hlberg M, Dahlstr m U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization

of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. oct 2017 [cité 4 août 2022];19(10):1270-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.781>

41. Cook K, Snyder J, Calvert J. Attitudes toward Post-Trial Access to Medical Interventions: A Review of Academic Literature, Legislation, and International Guidelines: Attitudes toward Post-Trial Access to Medical Interventions. *Dev World Bioeth* [Internet]. août 2016 [cité 30 déc 2022];16(2):70-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dewb.12087>
42. Emani S, Burkhoff D, Lilly SM. Interatrial shunt devices for the treatment of heart failure. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. oct 2020 [cité 5 janv 2023];S1050173820301237. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050173820301237>
43. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. mars 2022 [cité 5 janv 2023];399(10330):1130-40. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622000162>
44. Unguru Y, Joffe S, Fernandez CV, Yu AL. Ethical Issues for Control-Arm Patients After Revelation of Benefits of Experimental Therapy: A Framework Modeled in Neuroblastoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 févr 2013 [cité 9 janv 2023];31(5):641-6. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.1227>

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACE-I: Angiotensin converting enzyme inhibitor

AF: Atrial fibrillation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN-I: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

BNP: B-type natriuretic peptide

CI: Confidence interval

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

CKD: Chronic Kidney Disease

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

COG : Children's Oncology Group

CPP: Comité de Protection des Personnes

CRT: Cardiac resynchronization therapy

DAPA-HF: Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure

EBM: Evidence-based medicine

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

EMA: European Medicine Agency

EMPEROR-Reduced: EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chronic heart Failure With Reduced Ejection Fraction

ESC: European Society of Cardiology

EU: European Union

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HAS: Haute Autorité de Santé

HF: Heart Failure

HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction

HR: Hazard ratio

ICF_{er} : Insuffisance cardiaque à Fraction d'Ejection réduite

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

IRB: Institutional Review Board

ICD: Implantable cardioverter defibrillator

IQR: Interquartile range

LVEF: Left ventricular ejection fraction

MCS: Mechanical circulatory support

MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist

NEJM: New England Journal of Medicine

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

NYHA: New York Heart Association

PARADIGM-HF: Prospective comparison of ARN-I with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study

RR: Relative Risk

SGLT2: Sodium glucose co-transporter 2

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

WHO: World Health Organization

TABLE DES ILLUSTRATIONS

INTRODUCTION :

Table 1 – Classification fonctionnelle de la NYHA.....	2
Table 2 – Classification de Killip.....	3
Figure 1 – Mécanisme d'action de l'omecactiv mecarbil.....	7
Figure 2 – Algorithme de prise en charge de l'ICFEr.....	8
Table 3 – Classification INTERMACS.....	10

ARTICLE :

Figure 1 – Flowchart.....	31
Table 1 – Baseline characteristics.....	32
Table 2 – Outcomes according to the study period.....	34
Table 3 – Outcomes according to the drug received.....	34
Figure 2 – Cumulative incidence of the first event.....	35
Figure 3 – Cumulative incidence of the first major event.....	36

COMMENTAIRE :

Table 4 – Baseline characteristics of the University-Hospital of Nimes cohort.....	43
Figure 4 – Flowchart of the University-Hospital of Nimes cohort.....	44
Table 5 – Outcomes according to the study period of the University-Hospital of Nimes cohort.....	45

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Implications cliniques et éthiques de l'arrêt des traitements à la fin des essais sur l'insuffisance cardiaque.

De nombreux essais cliniques de phase III portant sur l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée ont mis en évidence l'efficacité de nouveaux traitements. Or ces traitements sont arrêtés à la fin de l'essai. Nous avons recherché une association entre la fin de deux essais internationaux, contrôlés, randomisés, en double-aveugle, contre *placebo*, avec résultat positif, et la survenue d'événements liés à l'insuffisance cardiaque. Cette analyse monocentrique, rétrospective, retrouve une tendance à l'augmentation du nombre d'événements après la fin de l'essai clinique sans différence significative sur le plan statistique (HR = 1.64 avec un IC à 95% [0.64 - 4.21], p = 0.3). Nous observons également une tendance à moins d'événements chez les patients ayant reçu le traitement de l'essai, sans différence significative (HR = 0.54 avec un IC à 95% [0.15 - 1.91], p = 0.3). Cette tendance pourrait être confirmée en étendant cette analyse à d'autres centres, augmentant ainsi le nombre de sujets. Ces résultats questionnent sur la façon dont les praticiens peuvent gérer cette période de fin d'un essai clinique dans des maladies chroniques sévères comme l'insuffisance cardiaque avancée. Pour l'heure, aucun dispositif légal n'oblige les promoteurs à continuer de fournir le traitement après la fin des essais, même si des textes internationaux y font référence.

Clinical and ethical implications of discontinuing treatment at the end of heart failure clinical trials.

Numerous phase III clinical trials in heart failure with impaired LVEF have demonstrated the effectiveness of new treatments. These treatments are discontinued at the end of the trial. We sought an association between the end of two international, randomized, double-blind, placebo-controlled trials and the occurrence of heart failure-related events. This single-center, retrospective analysis found a trend toward an increase in the number of events after the end of the clinical trial with no statistically significant difference (HR = 1.64 with a 95% CI [0.64 - 4.21], p = 0.3). There was also a trend towards fewer events in patients who received the trial treatment, with no statistically significant difference (HR = 0.54 with 95% CI [0.15 - 1.91], p = 0.3). This trend could be confirmed by extending the analysis to other centers, thus increasing the number of subjects. This study also raises the question of how practitioners can manage the end of clinical trials in severe chronic diseases such as advanced heart failure. There is currently no legal requirement for sponsors to provide post-trial provisions after the end of the trial, although some international texts refer this.

SPÉCIALITÉ

Médecine cardiovasculaire

MOTS-CLES

Insuffisance cardiaque / Essais cliniques comme sujet / Éthique / Arrêt des médicaments

Heart failure / Clinical trials as topic / Ethics / Treatment cessation