



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY I

N°:



**THESE**

pour obtenir le grade de  
**Docteur de l'Université NANCY I**

**Discipline : Epidémiologie et Santé Publique**

Présentée et soutenue publiquement par

**Muriel ECHEMANN**

Le Mardi 8 janvier 2002

**Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque sévère :  
description, déterminants et interaction avec le pronostic**

Directeur de Thèse

**Professeur Faiez ZANNAD**

JURY

Président : Pr. Louis GUIZE

Rapporteurs : Pr. Alain COHEN-SOLAL  
Pr. Pierre DUCIMETIERE

Membres : Pr. Etienne ALIOT  
Pr. Serge BRIANÇON  
Pr. Yves JUILLIERE  
Pr. Faiez ZANNAD

*Je tiens à remercier les membres du jury :*

**Monsieur le Professeur Etienne ALIOT**

Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de nos remerciements les plus respectueux.

**Monsieur le Professeur Serge BRIANÇON**

Il nous a appris la rigueur et le sens des responsabilités. Il nous a formés à l'épidémiologie et aux outils utilisés en santé publique. Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements pour ses enseignements et sa rigueur qui ont permis la réalisation de cette thèse.

**Monsieur le Professeur Alain COHEN-SOLAL,**

Nous le remercions d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail, qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre considération.

**Monsieur le Professeur Pierre DUCIMETIERE,**

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a porté à ce travail en acceptant d'être rapporteur, qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

**Monsieur le Professeur Louis GUIZE,**

Qu'il soit remercié d'avoir présidé le jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

**Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE,**

Nous le remercions d'avoir accepté de participer à ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de nos remerciements pour sa disponibilité et sa participation à ce travail.

**Monsieur le Professeur Faiez ZANNAD,**

Il nous a dirigé et formé à la recherche clinique au cours de nos stages d'internat. Il nous a toujours soutenu, encouragé et motivé tout au long de la réalisation de cette thèse. Nous le remercions de la confiance qu'il nous a toujours témoignée.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre admiration.

*Je tiens également à remercier :*

Toutes les personnes qui ont permis la réalisation de l'étude EPICAL,

Le Centre d'Investigation Clinique de NANCY,

Le Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Cliniques du CHU de NANCY,

Tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

*A Maxime,*

*A mes parents et à mon frère,*

*A toute ma famille,*

*A mes amis.*

# TABLE DES MATIERES

<b>PUBLICATIONS</b> .....	3
<b>COMMUNICATIONS</b> .....	3
<b>TRAVAUX</b> .....	4
<b>FIGURES</b> .....	5
<b>TABLEAUX</b> .....	6
<b>ABREVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>PARTIE I CONTEXTE</b> .....	11
I. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	12
I. 1. <i>Incidence et prévalence</i> .....	12
I. 2. <i>Morbidité, mortalité et facteurs pronostiques</i> .....	13
II. LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE.....	15
II. 1. <i>Principe général</i> .....	15
II. 2. <i>Recommandations pour les différentes classes thérapeutiques</i> .....	15
II. 3. <i>Les nouvelles cibles pharmacologiques</i> .....	21
III. MÉTHODES D'ÉVALUATION DES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES.....	23
III. 1. <i>Les essais thérapeutiques</i> .....	23
III. 2. <i>Les études d'observation</i> .....	24
<b>OBJECTIFS</b> .....	26
<b>PARTIE II TRAVAUX REALISES</b> .....	27
I. LE PROJET EPICAL (EPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCÉE EN LORRAINE).....	28
I. 1. <i>Objectifs et Méthodes</i> .....	28
I. 2. <i>Résultats</i> .....	30
I. 3. <i>Discussion</i> .....	33
II. PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION EN PRATIQUE CLINIQUE.....	35
II. 1. <i>Objectifs et Méthodes</i> .....	35
II. 2. <i>Résultats</i> .....	36
II. 3. <i>Discussion</i> .....	43
III. MÉDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES ET PRONOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SÉVÈRE.....	46
III. 1. <i>Objectifs et méthodes</i> .....	46
III. 2. <i>Résultats</i> .....	48
III. 3. <i>Discussion</i> .....	53
<b>SYNTHESE</b> .....	57
<b>PARTIE III DISCUSSION GENERALE</b> .....	58
I. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES INSUFFISANTS CARDIAQUES EN PRATIQUE CLINIQUE.....	59
I. 1. <i>L'insuffisance cardiaque, un syndrome complexe et coûteux</i> .....	59
I. 2. <i>Insuffisance de prescription des médicaments ayant démontré leur efficacité</i> .....	61
I. 3. <i>Différence de pratiques entre les médecins généralistes et spécialistes</i> .....	63
II. COMPLÉMENTARITÉ DES ÉTUDES D'OBSERVATION ET DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES : EXEMPLE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SÉVÈRE.....	66
II. 1. <i>Intérêt des essais thérapeutiques</i> .....	66
II. 2. <i>Rôle et importance des études de population</i> .....	69
III. PISTES AFIN D'OPTIMISER LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	74
III. 1. <i>Appliquer les résultats des études publiées</i> .....	74
III. 2. <i>Réaliser de nouvelles études épidémiologiques et essais thérapeutiques</i> .....	77
III. 3. <i>Optimiser les ressources disponibles localement</i> .....	80
<b>CONCLUSION</b> .....	85
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	87
<b>ANNEXE : PUBLICATIONS</b> .....	99

## PUBLICATIONS

Echemann M, Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM, Villemot JP and the EPICAL investigators. Determinants of angiotensin-converting-enzyme inhibitors prescription in severe heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139:624-31;

Zannad F, Echemann M, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Villemot JP, Alla F and Virion JM. Outcomes in advanced heart failure. *Cardiology Review* 2001;18:40-43;

Echemann M, Alla F, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM, Villemot JP, and Zannad F for the EPICAL investigators. Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular dysfunction (EPICAL study). *Eur J Heart Fail* 2001 (accepté pour publication, à paraître).

## COMMUNICATIONS

Zannad F, Alla F, Echemann M, Fagnani F, Virion JM, Juillière Y, Briançon S. Decreased renal function is a major determinant of outcome, health management and ACE inhibitor therapy prescription and dosage in patients with congestive heart failure. Results from the EPICAL study. *Eur Heart J* 2000;21:537.

Zannad F, Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Alla F, Echemann M, Juillière Y, Briançon S. Factors contributing to health care resource and used to cost related to the management of patients with congestive heart failure ; results from the EPICAL study. *Eur Heart J* 2000;21:220.

Echemann M, Briançon S, Alla F, Juillière Y, Virion JM, Zannad F. Rôle des médicaments dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque sévère. Etude de cohorte EPICAL. Journées de l'ADELFI. Les cohortes épidémiologiques : aspects méthodologiques, éthiques et pratiques. 12-14 Janvier 2000.

Echemann M, Zannad F, Briançon S, Alla, F, Virion JM, Juillière Y, JP Villemot. Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with heart failure. *Eur Heart J (Abstract Suppl)* 1999;20:28.

Echemann M, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM, Zannad F and the EPICAL investigators. Determinants of angiotensin-converting-enzyme inhibitors prescription in severe heart failure: the EPICAL study. *Rev Epidemiol Santé Pub* 1998;46:G2-6, *Fund Clinical Pharmacol* 1998;12:(3)317. *Eur Heart J (Abstract Suppl)* 1998;19:302-P1701.

Kessler M, Echemann M, Zannad F et l'Association des Néphrologues de l'Est. Determinants of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients aged more than 50 years. *Am Soc Nephrol J* 1998, 9:p254A-S309.

## TRAVAUX

Echemann M. « Assurance qualité dans la recherche clinique en milieu hospitalier. Exemple du CHU de Nancy ».

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de pharmacie industrielle et biomédicale tenant lieu de thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincaré Nancy I ;1999.

Echemann M, Briançon S. « Epidémiologie et pronostic des maladies cardio-vasculaires chez la femme : comparaison avec les hommes ».

Conférence sur le thème "Cœur et sexe" – Les jeudis cardiologiques. Nancy ; Janvier 1999.

Echemann M. « Rôle des médicaments cardio-vasculaires dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque sévère. L'étude EPICAL ou Epidémiologie de L'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine ».

Mémoire du DES de pharmacie industrielle et biomédicale. Décembre 1998.

Echemann M. « Exploitation des résultats d'une enquête de faisabilité d'une étude des effets du fosinopril sur la mortalité et les événements cardio-vasculaires chez les patients hémodialysés ayant une hypertrophie ventriculaire gauche ».

Mémoire du DES de pharmacie industrielle et biomédicale. Décembre 1997.

Echemann M. « Déterminants de la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère ».

Diplômes d'Etudes Approfondies – Epidémiologie clinique et évaluation des actions de santé. Université Henri Poincaré Nancy I ;1997.

## FIGURES

Figure 1 :	Les différents types d'études épidémiologiques .....	23
Figure 2 :	Le biais d'indication dans les études d'observation .....	25
Figure 3 :	Procédure de sélection des patients inclus dans l'étude EPICAL.....	30
Figure 4 :	Incidence de l'insuffisance cardiaque sévère en fonction de l'âge et du sexe (étude EPICAL).....	31
Figure 5 :	Evolution de la fréquence de prescription des IEC en fonction des doses sur une période de 20 mois.....	40
Figure 6 :	Survie à 5 ans des patients en fonction de la prise d'antithrombotiques (anticoagulants oraux ou aspirine) .....	50
Figure 7 :	La règle des moitiés pour la dysfonction ventriculaire gauche et le traitement de l'insuffisance cardiaque (d'après Cleland) <sup>39</sup> .....	60
Figure 8 :	Classes fonctionnelles NHYA des insuffisants cardiaques traités par les cardiologues et les généralistes (d'après Reis et al) <sup>144</sup> .....	64
Figure 9 :	Les différents intervenants possibles d'une unité spécialisée dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.....	84

## TABLEAUX

Tableau I :	Les 4 catégories indépendantes de facteurs liés à la survie.....	14
Tableau II :	Résultats des principaux essais thérapeutiques.....	20
Tableau III :	Caractéristiques démographiques et cliniques des 499 patients inclus dans l'étude EPICAL .....	32
Tableau IV :	Constitution des groupes posologiques concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits dans l'étude EPICAL selon les recommandations officielles.....	36
Tableau V :	Caractéristiques cliniques et biologiques des 417 patients étudiés .....	37
Tableau VI :	Fréquence de prescription des médicaments cardio-vasculaires dans l'étude EPICAL .....	38
Tableau VII :	Fréquences de prescription des IEC dans l'étude EPICAL .....	39
Tableau VIII :	Comparaison des fréquences de non prescription des IEC en fonction des facteurs étudiés .....	41
Tableau IX :	Facteurs associés à la non prescription d'IEC (modèle logistique multivarié) .....	42
Tableau X :	Facteurs associés à la prescription de doses d'IEC inférieures aux doses recommandées.....	42
Tableau XI :	Caractéristiques des patients prenant des antithrombotiques (aspirine ou anticoagulants oraux).....	49
Tableau XII :	Médicaments cardio-vasculaires et survie à 5 ans .....	51
Tableau XIII :	Associations entre les médicaments cardio-vasculaires et la survie après ajustement sur les facteurs de risque de mortalité cliniques et biologiques connus (modèle de Cox multivarié).....	52
Tableau XIV :	Caractéristiques des patients inclus dans les essais thérapeutiques et les études d'observation.....	71
Tableau XV :	Fréquences de prescriptions (%) des médicaments cardio-vasculaires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des essais thérapeutiques...	72
Tableau XVI :	Fréquences de prescriptions (%) des médicaments cardio-vasculaires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des études d'observation.....	73
Tableau XVII :	Insuffisance rénale, âge et sexe dans les essais thérapeutiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque .....	78
Tableau XVIII :	Difficultés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées .....	82

# ABREVIATIONS ET ACRONYMES

## Abréviations

ANF	Facteur Natriurétique Atrial
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
ICC	Insuffisance Cardiaque Chronique
IC	Intervalle de Confiance
ICT	Indice Cardio-Thoracique
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
NYHA	New York Heart Association
TNF	Tumor Necrosis Factor

## Acronymes

ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CHARM	Candesartan in Heart Failure –Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
CHF-STAT	Congestive Heart Failure - Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
CHFT	Carvedilol Heart failure Trial
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
CONSENSUS	COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study
COPERNICUS	Carvedilol ProspEctive RaNdomized CUmulative Survival trial
DIG	Digitalis Investigation Group study
ELITE	Evaluation of Losartan In The Elderly
ENABLE	Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events
EPICAL	EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine
FIRST	Flolan International Randomized Survival Trial
GESICA	Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
MDC	Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure

MOXCON	MOXonidine in CONgestive heart failure
NETWORK	NETWORK of general practitioners and hospital physicians involved in the study of low versus high doses of enalapril in patients with heart failure
OSCUR	Oucome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risore
OVERTURE	Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events
PRAISE	Prospective Randomized Amlodlpine Survival Evaluation
PROFILE	Prospective RandOmized Flosequlnan Longevity Evaluation
PROMISE	Prospective RandOmized Mllrinone Survival Evaluation
PROVED	Prospective Randomized study Of Ventricular failure and the Efficacy of Digoxin
RALES	Randomized ALdactone Evaluation Study
REACH	Research on Endotheline Antagonism in Chronic Heart Failure
RECOVER	Research into Etanercept Antagonism in Ventricular Dysfunction
RENAISSANCE	Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines
RITZ	Randomized Intravenous Tezosentan for the Treatment of Acute Heart Failure
SAVE	Survival And Ventricular Enlargement
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SPICE	Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors
SUPPORT	Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments
TRACE	TRAndolapril Cardiac Evaluation
V-HeFT	Vasodilator-Heart Failure Trials
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
VEST	VESnarinone Trial
WATCH	Warfarin Antiplatelet study in Chronic Heart failure

## INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque constitue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. La prévalence augmente avec l'âge et l'allongement de la durée de vie accroît l'importance de ce syndrome. Bien que les progrès thérapeutiques dans le domaine de la cardiologie et, en particulier de l'insuffisance cardiaque, soient considérables durant ces dernières années, l'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque ne cessent d'augmenter<sup>11</sup>. Ce syndrome complexe et évolutif est classiquement défini comme l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux besoins de l'organisme. La cause est, le plus souvent, une altération de la fonction systolique, plus rarement de la fonction diastolique. Des processus complexes initient la dysfonction ventriculaire, précipitent son évolution et favorisent l'apparition des symptômes impliquant des changements structuraux, métaboliques, hémodynamiques et neuroendocriniens. Le syndrome d'insuffisance cardiaque se traduit par une diminution de la qualité de vie et une augmentation du risque de morbidité et mortalité.

Les données épidémiologiques actuelles estiment qu'environ 1 à 2% de la population adulte souffre d'insuffisance cardiaque<sup>19,111</sup>. L'insuffisance cardiaque touche entre 500,000 et 1,000,000 de patients en France et représente aux Etats-Unis environ 400,000 nouveaux cas par an et 1,000,000 d'hospitalisations par an<sup>81</sup>. L'insuffisance cardiaque se caractérise par des taux extrêmement élevés de morbidité et de mortalité. La mortalité à 2 ans varie entre 30 et 80% selon le stade d'insuffisance cardiaque<sup>177</sup>. Les patients sont fréquemment hospitalisés : 19% des patients du registre SOLVD<sup>24</sup> le sont au cours de la première année de suivi, et plus de 40% des patients sont réhospitalisés dans les 3 à 6 mois après la sortie de la première hospitalisation<sup>111</sup>.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, notamment des anomalies neurohormonales a permis l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients. Le traitement doit chercher à freiner l'évolution de l'atteinte ventriculaire, à améliorer la qualité de vie et, à réduire la mortalité encore très élevée dans les études les plus récentes<sup>22</sup>. La réalisation de grandes études multicentriques a permis de dégager quelques certitudes, incertitudes et déceptions parmi les nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque. La stratégie thérapeutique actuelle, s'est enrichie principalement de l'apport des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et, plus récemment, des bêta bloquants.

Cependant, malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste sombre. En effet, les conclusions des essais cliniques sur la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce aux médicaments ne sont pas forcément applicables en pratique clinique où la majeure partie des patients ne reçoit pas le traitement optimal<sup>56</sup>.

La mise en place d'une étude épidémiologique, prospective, d'observation, le programme EPICAL (EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) nous a permis d'étudier la prise en charge des insuffisants cardiaques sévères en Lorraine. Nos travaux de recherche ont concerné en particulier la prescription des thérapeutiques médicamenteuses cardio-vasculaires, les déterminants de la non prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de la prescription à des doses inférieures aux doses recommandées et, l'interaction des médicaments cardio-vasculaires avec le pronostic.

Après un rappel sur l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque, son traitement médicamenteux et les méthodes d'évaluation des médicaments, nous présenterons les travaux réalisés et nous aborderons la complémentarité des types d'études utilisés pour évaluer les médicaments. Puis, nous discuterons la prise en charge actuelle des insuffisants cardiaques et les améliorations possibles.

# Partie I

## CONTEXTE

I. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	12
II. LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE .....	15
III. MÉTHODES D'ÉVALUATION DES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES.....	23

## I. EPIDEMIOLOGIE

### I. 1. Incidence et prévalence

Durant les dix dernières années, les progrès thérapeutiques dans le domaine des maladies cardio-vasculaires se traduisent par une diminution d'environ 50% du taux de mortalité par maladie coronarienne. En revanche, l'épidémie d'insuffisance cardiaque chronique a tendance à augmenter.

Les données d'incidence sont limitées et varient de 1 à 5 cas pour mille par an, mais augmentent avec l'âge, pouvant atteindre 50‰ pour les patients âgés de plus de 75 ans. De même, la prévalence varie de 3 à 20‰ dans la population générale et de 80 à 160‰ chez les patients de plus de 75 ans<sup>55,56</sup>.

L'étude de Framingham commencée en 1948 a permis de suivre une cohorte de 5209 sujets depuis plus de 40 ans<sup>97,105</sup>. La prévalence de 8‰ chez les sujets de 50-59 ans, était de 91‰ chez ceux de 80-89ans. L'incidence annuelle moyenne, de 3‰ chez les hommes de 35-64 ans, s'élevait à 10‰ chez les hommes de 65-94 ans ; chez les femmes, les chiffres étaient de 2‰ et 8‰, respectivement. L'incidence annuelle chez les femmes ajustée sur l'âge était plus basse que chez les hommes<sup>87</sup>. D'autres études donnent des résultats assez voisins quoique disparates (Rochester<sup>148</sup>, Cardiovascular Health study<sup>114</sup>, NHANES<sup>154</sup>, Rotterdam study<sup>54,115</sup>). Les variations d'une étude à l'autre semblent dues à des différences de méthodes et d'époques plutôt qu'à des différences réelles entre les populations.

En France, la prévalence est estimée à 500,000 patients et l'incidence à 120,000 nouveaux cas par an avec plus de 30,000 décès par an (INSERM : causes médicales de décès. Années 1990 à 1998).

Bien que 4 à 5 millions de patients aient une insuffisance cardiaque chronique aux Etats-Unis, seulement quelques centaines de milliers ont une insuffisance cardiaque sévère. L'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère est difficile à évaluer par manque de données. Elle est estimée à environ 5% des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique dont l'incidence varie de 2.3 à 3.7‰ par an<sup>82</sup>.

## I. 2. Morbidité, mortalité et facteurs pronostiques

L'insuffisance cardiaque réduit non seulement l'espérance de vie et la qualité de vie mais est aussi à l'origine de nombreuses et longues hospitalisations. Parameshwar et al<sup>133</sup> ont trouvé que l'insuffisance cardiaque était à l'origine de 4.9% des admissions à Londres dans les années 1990 ce qui représente 100,000 à 200,000 patients. En France, l'insuffisance cardiaque entraîne environ 3,5 millions de consultations et 150,000 hospitalisations par an pour avec une durée moyenne de 11 jours<sup>60</sup>. Plusieurs études ont analysé les évolutions du nombre d'hospitalisations et de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque au cours des 10 dernières années et toutes montrent une tendance générale à une augmentation rapide<sup>21,64,85,113,145,149,157</sup>. Les hospitalisations du fait de leur fréquence et de leur durée représentent une part importante du coût médical de l'insuffisance cardiaque. Les patients sont souvent hospitalisés plusieurs fois ; aux Pays-Bas, de 14 à 34% des insuffisants cardiaques étaient réadmis dans les 6 mois qui suivaient la première hospitalisation<sup>145</sup> et parmi les patients âgés de 65 à 84 ans, 37% étaient réhospitalisés dans l'année dont 16% dans le mois suivant l'inclusion<sup>42</sup>.

De nombreuses études ont démontré l'association entre insuffisance cardiaque et diminution de l'espérance de vie quel que soit l'âge des patients. Des données issues de l'étude Framingham<sup>88</sup> révélaient un taux de survie à 5 ans de 25% chez les hommes et 38% chez les femmes et, à 10 ans de 11% chez les hommes et 21% chez les femmes. Une méta-analyse<sup>80</sup> a inclus 32 essais, 7105 patients avec un suivi de 3 à 6 mois. Le taux de survie était de 22% dans les groupes contrôles et de 16% dans les groupes traités (OR=0.77 IC95%=[0.67-0.88]). Le pronostic est corrélé à l'âge et au degré de dysfonction cardiaque. Dans l'essai CONSENSUS, les patients inclus, tous en classe IV de la NHYA, avaient une mortalité de l'ordre de 50% à 2 ans et pratiquement 100% à 10 ans<sup>160</sup>.

De nombreux travaux ont démontré la relation entre différents facteurs et la survie des patients insuffisants cardiaques<sup>9,50,79,83,110,153</sup>. Certains paramètres mesurables peuvent aider au pronostic : la baisse de la fraction d'éjection, l'augmentation des catécholamines plasmatiques, la baisse de la natrémie, une consommation maximale d'oxygène (VO2 max) inférieure à 10ml/kg/min, sont par exemple, des marqueurs très péjoratifs<sup>110,130</sup>.

Les facteurs pronostiques identifiés de l'insuffisance cardiaque peuvent être répartis en 4 groupes : capacité fonctionnelle, fonction ventriculaire, arythmie ventriculaire et activation neurohormonale<sup>50,83</sup> (Tableau I). La stimulation durable des facteurs neuro-humoraux compensateurs (catécholamines, facteur atrial natriurétique (ANF), système rénine-angiotensine-aldostérone, endothéline...) aggrave progressivement l'insuffisance cardiaque. Le risque d'évènements cardio-vasculaires augmente parallèlement à l'activité

de la rénine plasmatique et de l'ANF, et, plus la concentration plasmatique de proANF et/ou d'endothéline s'accroît, plus le pronostic est mauvais<sup>151</sup>.

Tableau I : Les 4 catégories indépendantes de facteurs liés à la survie

CAPACITE FONCTIONNELLE	FACTEURS HEMODYNAMIQUES	FACTEURS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	FACTEURS NEUROHORMONAUX
•classification NYHA	•pression artérielle	•fréquence des extrasystoles	•natrémie, kaliémie
•consommation maximale d'oxygène	•fréquence cardiaque	•tachycardie	•rénine plasmatique
	•fraction d'éjection ventriculaire gauche	•fibrillation atriale	•peptide natriurétique (ANF)
	•résistance vasculaire pulmonaire		•norépinéphrine plasmatique
	•index cardiaque		•endothéline

Les facteurs pronostiques indépendants les plus connus sont l'âge élevé, l'étiologie, la classification NYHA, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'arythmie ventriculaire, la consommation d'oxygène, le taux de catécholamines, la créatininémie et la natrémie<sup>20,79,83,103,106,108,110</sup>.

Les facteurs pronostiques ne sont pas rigoureusement identiques selon le degré d'insuffisance cardiaque et permettent même de classer les patients en fonction du stade de gravité de la maladie. Par exemple, chez les insuffisants cardiaques de stade IV, aucune différence significative n'existe entre les survivants et les non survivants pour la fraction d'éjection ventriculaire gauche et les facteurs hémodynamiques (pression artérielle systolique, pressions capillaires pulmonaires).

Certains médicaments cardio-vasculaires ont démontré leur bénéfice en terme de diminution de la mortalité (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta bloquants, spironolactone). Cependant, d'autres agents pharmacologiques pourraient influencer la survie : le furosémide, les dérivés nitrés, les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, les antagonistes de l'angiotensine II.

## **II. LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE**

### **II. 1. Principe général**

Les objectifs du traitement de l'insuffisance cardiaque sont de réduire les symptômes, de diminuer le besoin d'hospitalisations répétées et d'accroître les possibilités de survie. Durant les dix dernières années, l'approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a considérablement évolué. Aujourd'hui, le traitement ne vise plus simplement à contrôler la symptomatologie, davantage d'efforts sont consacrés à prévenir la survenue de l'insuffisance cardiaque ou à retarder sa progression. La dilatation et l'hypertrophie cardiaque, le remodelage cardiaque, ses conséquences fonctionnelles résultent d'altérations neurohormonales identiques, communes à toutes les formes d'insuffisances cardiaques à partir d'un certain stade, ce qui est le cas de l'insuffisance cardiaque sévère. Son traitement est fonction du stade NYHA, et non de l'étiologie, et a pour objectifs principaux, de réduire la gêne fonctionnelle, freiner l'évolution du dysfonctionnement ventriculaire gauche et de prolonger la survie.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique a été transformé par l'introduction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui ont largement démontré leurs effets favorables sur la morbidité et la mortalité. Plus récemment, les bêta bloquants ont également justifié leur intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

### **II. 2. Recommandations pour les différentes classes thérapeutiques**

Des recommandations sont formulées pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des recommandations (européennes<sup>161</sup>, canadiennes<sup>94</sup> et américaines<sup>100</sup>). Celles-ci font partie d'un processus continu, susceptible de révision au fur et à mesure de la diffusion des résultats des essais thérapeutiques. Le choix des différents agents thérapeutiques dépendent des résultats d'examen cliniques et du degré de dysfonctionnement cardiaque. Les lignes directrices élaborées sont destinées aux praticiens qui traitent des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Tous les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque présumée ou confirmée devraient être soumis à une anamnèse détaillée et à un examen physique. Selon les conférences de Consensus et les guides de pratique clinique (« Guidelines ») élaborés, l'amélioration de la capacité fonctionnelle reste l'objectif thérapeutique maximal en particulier chez les insuffisants cardiaques sévères, chez lesquels le taux de mortalité est particulièrement élevé même

avec un traitement optimal. La prise en charge thérapeutique ne peut s'effectuer qu'une fois le diagnostic précis établi. Les différentes classes thérapeutiques peuvent être complémentaires. Certains médicaments ont fait l'objet d'essais thérapeutiques (Tableau II), d'autres non.

Les diurétiques sont les éléments essentiels du traitement symptomatique en cas de surcharge hydrosodée se traduisant par des oedèmes pulmonaires ou périphériques. Le taux de prescription élevé des diurétiques confirme leur place de médicaments les plus prescrits dans l'insuffisance cardiaque même s'ils restent les seuls à ne pas avoir fait l'objet de grands essais thérapeutiques<sup>44</sup>. Ils sont souvent utilisés en association avec d'autres agents (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, digitaliques). Les formes légères peuvent être traitées au moyen d'un diurétique thiazidique, mais lorsque l'insuffisance cardiaque s'aggrave, un diurétique de l'anse est généralement nécessaire. Dans l'insuffisance cardiaque sévère, les diurétiques thiazidiques potentialisent les effets des diurétiques de l'anse et peuvent donc leur être associés<sup>30</sup>. En général, les diurétiques sont administrés en dose unique le matin, la posologie étant progressivement adaptée. Le contrôle régulier de la fonction rénale et de la kaliémie est nécessaire. Quelques études ont démontré l'efficacité des diurétiques dans l'amélioration des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Cependant, aucun essai thérapeutique contrôlé n'a évalué l'influence des diurétiques sur l'histoire naturelle de l'insuffisance cardiaque<sup>15,94,167</sup>, et on ignore le rôle de cette classe sur la survie. Les hautes doses de diurétiques seraient un facteur indépendant de mortalité<sup>118</sup>.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent aujourd'hui une classe thérapeutique essentielle du traitement de l'insuffisance cardiaque. Ils diminuent la morbidité, le nombre de réhospitalisations et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque sévère et réduisent les risques d'apparition d'infarctus chez les patients appartenant aux classes II à IV de la classification NYHA<sup>100,165,173</sup>. Les IEC retardent l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients asymptomatiques mais avec une fraction systolique altérée<sup>174</sup>. D'autres études ont démontré l'intérêt des IEC dans le post-infarctus en empêchant l'insuffisance cardiaque de devenir manifeste et en diminuant les risques de récurrences d'infarctus<sup>8,80,84,102,135,163,175</sup>.

Les IEC sont indiqués à tous les stades d'insuffisance cardiaque symptomatique liée à un dysfonctionnement cardiaque systolique. Les IEC semblent interchangeables, chacun avec leurs particularités propres<sup>94</sup>. Le traitement par IEC doit débiter avec de faibles doses puis l'augmentation sera progressive en fonction de l'état clinique et hémodynamique du patient pour atteindre les doses recommandées dans les essais

cliniques. L'essai thérapeutique ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) a démontré que les fortes doses de lisinopril (32.5-35mg/j) diminuent le nombre et la durée des hospitalisations sans montrer un effet significatif sur l'amélioration de la survie<sup>152</sup>. Les seules contre-indications au traitement par IEC sont la sténose bilatérale des artères rénales et la grossesse. Les effets secondaires sont en général peu graves et peuvent cesser à la diminution des doses. La toux est l'un des effets les plus fréquents et peut nécessiter l'arrêt du traitement. L'insuffisance rénale nécessite une adaptation posologique en particulier chez le sujet âgé. Si la créatininémie est supérieure à 250µmol/l (2.8mg/dl), la dose doit être diminuée de 50% ; les risques ne sont pas connus chez ces patients car ils sont le plus souvent exclus des essais thérapeutiques. En cas d'intolérance aux IEC, les antagonistes de l'angiotensine II sont désormais recommandés à la place de l'association isosorbide-hydralazine<sup>161</sup>.

En règle générale, les diurétiques épargneurs de potassium ne doivent pas être conjointement utilisés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'étude CONSENSUS<sup>165</sup> a montré que la mortalité était d'autant plus grande que les taux plasmatiques d'aldostérone étaient élevés. L'idée d'associer au traitement par IEC la spironolactone dans l'étude RALES<sup>140</sup> a permis de mettre en évidence le bénéfice de l'association de faibles doses de spironolactone à un IEC et un diurétique de l'anse chez des patients insuffisants cardiaques de classe III/IV. Cependant, l'aldostérone induit des effets indésirables endocriniens (10% de gynécomastie dans l'étude RALES). De nouveaux antagonistes de l'aldostérone, comme l'éplérénone, avec une plus faible affinité pour les récepteurs à la progestérone et androgènes, sont en cours d'évaluation.

En dépit du traitement par IEC, l'augmentation de l'angiotensine II est liée à un mauvais pronostic. Dans les années 1990, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II tels que le losartan ou candesartan apparaissaient comme une nouvelle classe d'agents bloquant le système rénine-angiotensine. A ce jour, les antagonistes de l'angiotensine II n'ont pas montré leur supériorité par rapport aux IEC mais pourraient améliorer les symptômes de l'insuffisance cardiaque et réduire les hospitalisations pour aggravation de la maladie. De plus, les effets indésirables en particulier la toux sont moins fréquents avec les antagonistes de l'angiotensine II qu'avec les IEC.

L'essai ELITE I (Evaluation of Losartan in the Elderly Study)<sup>141</sup> avait montré un bénéfice supérieur du losartan chez les patients insuffisants cardiaques de plus de 65 ans par rapport au captopril qui n'a pas été confirmé dans l'essai ELITE II<sup>139</sup> réalisé sur un plus grand nombre de patients. Le losartan était mieux toléré que le captopril avec significativement moins de sorties d'essais pour effets indésirables. Plus récemment,

l'essai VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)<sup>45</sup> n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe traité par le valsartan associé au traitement habituel et le groupe placebo en terme de mortalité. Une réduction de la morbidité et de la mortalité toutes causes confondues a été observée, en particulier des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sauf pour les patients prenant un bêta bloquant et du valsartan pour lesquels l'inverse a été observé. D'autres essais thérapeutiques doivent être mis en place pour clarifier l'interaction potentielle entre IEC, bêta bloquants et inhibiteurs de l'angiotensine II. L'essai CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)<sup>159</sup> est en cours afin d'étudier les effets du candesartan contre placebo dans 3 populations d'insuffisants cardiaques non traités par IEC (avec dysfonction ventriculaire gauche mais intolérants aux IEC, avec une dysfonction ventriculaire gauche ayant déjà pris des IEC, et patients sans dysfonction ventriculaire gauche ne prenant pas d'IEC).

Les digitaliques constituent les médicaments les plus anciens du traitement de l'insuffisance cardiaque. L'étude DIG (Digitalis Investigation Trial)<sup>166</sup> sur 7500 insuffisants cardiaques n'a pu démontrer d'effets bénéfiques de la digoxine sur la mortalité mais le nombre d'hospitalisations était diminué dans le groupe traité. Aujourd'hui, si les symptômes de l'insuffisance cardiaque persistent malgré un traitement optimal par IEC, bêta bloquants et diurétiques, la digoxine peut être utilisée dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque symptomatique avec altération de la fonction systolique, et en particulier en cas d'insuffisance cardiaque sévère (PROVED)<sup>181</sup>. Ils améliorent la fraction d'éjection, réduisent les symptômes, prolongent la durée de l'exercice et diminuent le risque de poussées aiguës justifiant une hospitalisation. Ces effets sont indépendants de l'association aux IEC<sup>129</sup>. La dose d'entretien recommandée chez les adultes est 0.125 à 0.25mg/j selon l'état de la fonction rénale<sup>30</sup>. Le dosage de la digoxinémie est recommandé chez le sujet âgé, les patients suspectés de mauvaise observance ou en cas de surdosage lorsque sont conjointement administrées d'autres thérapeutiques.

La démonstration du bénéfice du traitement par bêta bloquant pour les patients insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche est le dernier grand progrès dans le domaine de la pharmacologie de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs essais ont démontré récemment l'effet bénéfique des bêta-bloquants associés au traitement habituel sur la morbidité et la mortalité des insuffisants cardiaques (Tableau II). Les principaux bêta bloquants étudiés sont le métoprolol (MDC<sup>186</sup>, MERIT-HF<sup>169</sup>), le bisoprolol (CIBIS I<sup>33</sup> et II<sup>164</sup>), et le carvedilol (CHFT<sup>14</sup> et COPERNICUS<sup>121</sup>). Des essais comparatifs sont en cours, par exemple l'étude COMET qui compare le carvedilol au métoprolol. Ainsi, les bêta bloquants, après avoir été contre-indiqués dans le traitement de l'insuffisance

cardiaque, font désormais partie des médicaments majeurs du traitement des patients insuffisants cardiaques. Ils doivent être prescrits aussi souvent que possible en association avec le traitement conventionnel et en respectant quelques précautions : l'insuffisance cardiaque doit être stable et les doses doivent être progressives par paliers<sup>36,157,159</sup>.

Les inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem, vérapamil) ne sont pas recommandés comme médicaments de routine chez des patients insuffisants cardiaques. Ils pourraient avoir un effet bénéfique mais n'ont pas montré d'amélioration de la survie des patients (PRAISE)<sup>131</sup>. Hormis les glucosides cardiotoniques, les agents inotropes positifs sont exclusivement utilisés par voie parentérale chez des patients présentant une insuffisance cardiaque terminale ou en cas de décompensation aiguë. L'étude des inhibiteurs de l'enzyme de phosphodiesterases, cardiotoniques et vasodilatateurs périphériques, ont abouti à un constat d'échec.

D'autres classes pharmacologiques sont utilisées comme thérapeutique adjuvante. Les arythmies sont fréquentes dans l'insuffisance cardiaque. Beaucoup d'antiarythmiques sont contre-indiqués en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche. L'amiodarone reste actuellement le seul antiarythmique n'aggravant pas la mortalité des insuffisants cardiaques (étude GESICA)<sup>65</sup>.

Les hypolipémiants peuvent améliorer la fonction endothéliale et réduire les ischémies chez les patients avec une maladie artérielle coronaire et une insuffisance cardiaque. Les patients avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique devraient bénéficier de ce type de traitement sauf contre-indication spécifique<sup>81</sup>.

Les dérivés nitrés et l'association hydralazine/isosorbide dinitrate<sup>48</sup> peuvent être utiles pour améliorer les symptômes et la tolérance à l'effort chez des patients qui manifestent toujours les symptômes malgré un traitement optimal aux IEC, diurétiques et digoxine.

Les anticoagulants sont utilisés dans la prévention des risques thromboemboliques. Ils sont prescrits dans le traitement de l'insuffisance cardiaque d'autant plus que la fraction d'éjection est basse, qu'il existe des troubles du rythme auriculaire, des antécédents thromboemboliques et/ou un thrombus intra-cavitaire gauche. Les antiagrégants plaquettaires, principalement l'aspirine, sont utilisés dans la prévention des accidents ischémiques. Une possible interaction aspirine/IEC reste une question controversée<sup>4,41,119</sup>.

Tableau II : Résultats des principaux essais thérapeutiques

ESSAIS THERAPEUTIQUES	traitement	nbre de pts classes	taux de réduction d'hospitalisation	taux de réduction de la mortalité (à un an)
<b>TRAITEMENT AVEC EFFET BENEFIQUE SUR LA MORTALITE</b>				
CONSENSUS <sup>165</sup>	énalapril	253 IV	/	31%
SOLVD traitement <sup>173</sup>	énalapril	2569 II-III	26%	16%
SOLVD prévention <sup>174</sup>	énalapril	4228 I	/	pas de différence significative (-8%)
SAVE <sup>135</sup>	captopril	2231 post-infarctus	25%	18%
TRACE <sup>175</sup>	trandolapril	1749 post-infarctus	/	25%
AIRE <sup>163</sup>	ramipril	2006 post-infarctus	/	27%
RALES <sup>140</sup>	aldostérone	1663 III-IV	35%	30%
GESICA <sup>65</sup>	amiodarone	516 80% III-IV	31%	27%
CIBIS I <sup>33</sup>	bisoprolol	641 95% III	diminution	diminution (si cardiomyopathie dilatée)
CIBIS II <sup>164</sup>	bisoprolol	2500 III-IV	/	30%
US CHFT <sup>127</sup>	carvédilol	1094 I à IV	27%	65%
CHFT <sup>14</sup>	carvédilol	415 ischémiques II à IV	diminution	absence d'effet
COPERNICUS <sup>123</sup>	carvédilol	2289 IV	diminution	35%
MDC <sup>186</sup>	métoprolol	383 I-IV	diminution	aucun effet
MERIT-HF <sup>169</sup>	métoprolol	3991 I-III	/	35%
<b>TRAITEMENT SANS EFFET BENEFIQUE SUR LA MORTALITE</b>				
CHF STAT <sup>155</sup>	amiodarone	674 45% II-IV	/	absence d'effet
DIG <sup>166</sup>	digoxine	6800, 80% II-III	diminution	effet favorable non significatif
V-He FT III <sup>52</sup>	félodipine	450	pas d'effet	pas d'effet
PRAISE <sup>131</sup>	amlodipine	1153 III-IV	/	absence d'effet
PROMISE <sup>128</sup>	milrinone	1088 II-IV	augmentation	surmortalité cardiovasculaire : 36% surmortalité (27%)
FIRST <sup>28</sup>	époprosténol	471 II-V	/	surmortalité (41%)
PROFILE <sup>125</sup>	floséquinam	/	/	surmortalité (41%)
ELITE II <sup>139</sup>	losartan/captopril	3152 ≥65ans II à IV	/	absence d'effet
VAL-HeFT <sup>51</sup>	valsartan	5010 II-IV	/	absence d'effet
MOXCON	moxonidine	1793 II-IV	/	surmortalité

### II. 3. Les nouvelles cibles pharmacologiques

En dépit d'une activité intense de recherche pharmaco-thérapeutique, les médecins restent aujourd'hui limités aux thérapeutiques traditionnelles. Les observations cliniques, les modèles animaux et les progrès dans d'autres pathologies ont permis le développement de nouvelles pistes de recherche. La modulation neuro-hormonale par blocage de la voie bêta adrénergique et du système rénine-angiotensine-aldostérone est une stratégie thérapeutique prometteuse dans le domaine cardio-vasculaire par utilisation des produits existants efficaces (IEC, bêta bloquants, anti-aldostérone), ciblage des patients à haut risque (diabétiques, insuffisants rénaux, patients âgés) mais aussi par le développement de nouveaux produits.

Parmi les nouveaux modulateurs neuro-hormonaux en expérimentation, nous citerons les inhibiteurs de l'arginine vasopressine actifs par voie orale, les inhibiteurs de l'endopeptidase et de la vasopetidase, et les antagonistes de l'endothéline<sup>120,121</sup>.

L'arginine vasopressine est un puissant vasoconstricteur et des taux élevés peuvent contribuer à l'apparition d'une hyponatrémie fréquente chez les insuffisants cardiaques sévères. Les inhibiteurs de l'arginine vasopressine administrés par voies orale et injectable sont évalués dans des essais thérapeutiques en association avec les diurétiques pour le traitement aigu et à long terme de l'insuffisance cardiaque.

Les peptides natriurétiques sont des hormones cardiaques synthétisées par les myocytes en réponse à une pression cardiaque anormale et une surcharge volumique. Ils bloquent le système rénine angiotensine en inhibant la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Afin d'augmenter leur activité, des inhibiteurs de l'endopeptidase les dégradant ont été étudiés comme le candoxatril ou l'ecadotril, facteurs natriurétiques. Les améliorations ont été démontrées mais des effets indésirables contrebalançaient négativement le potentiel effet bénéfique; des études supplémentaires sont nécessaires. Les inhibiteurs des vasopeptidase inhibent l'endopetidase et l'enzyme de conversion. Le représentant de cette classe est l'omapatrilate qui a démontré son efficacité comme antihypertenseur et qui est en cours d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque dans l'essai OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events).

L'endothéline est un peptide vasoconstricteur puissant dont les concentrations plasmatiques augmentent en cas d'insuffisance cardiaque, et sont corrélées avec une fraction d'éjection altérée et les classes fonctionnelles NHYA les plus graves. Plusieurs antagonistes de l'endothéline sont en cours d'investigation. Le tezosentan par voie intraveineuse semble prometteur dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë (essai RITZ en cours: Randomized Intravenous Tezosentan for the Treatment of Acute Heart Failure). Le bosentan avait démontré une amélioration hémodynamique chez 370 insuffisants cardiaques sévères dans l'essai REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure)<sup>122</sup> qui a été arrêté à cause de l'apparition d'effets hépatotoxiques. Une autre étude concernant le bosentan administré à des doses plus faibles, le programme ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events) a permis la randomisation de 1613 patients en Europe et en Amérique du Nord. Les résultats n'ont pas encore été publiés. Parallèlement, l'enrasatan est actuellement en investigation et apparaît prometteur dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

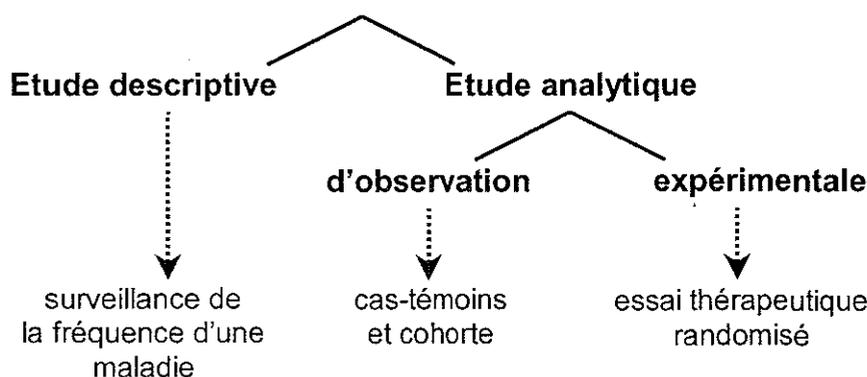
Nous entrons dans l'ère de la thérapie génique; les cytokines pro-inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor (TNF) et les interleukines produites en excès au cours de l'insuffisance cardiaque pourraient être de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, les patients avec une insuffisance cardiaque sévère ont des taux de TNF augmentés et il existe une corrélation directe entre les taux de TNF et la détérioration fonctionnelle. Ainsi l'étanercept est un anticorps spécifique du TNF qui, après avoir démontré une bonne tolérance dans des premières études chez l'homme pour les patients insuffisants cardiaques en classe III et IV<sup>25,61</sup>, a fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés (RENAISSANCE et RECOVER) prématurément arrêtés par manque d'efficacité.

Malgré le bénéfice potentiel de plusieurs molécules, certaines sont décevantes lors du développement clinique. Ceci souligne l'importance d'obtenir des bases scientifiques solides fournies par les essais thérapeutiques contrôlés, randomisés.

### III. METHODES D'EVALUATION DES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES

Les méthodes d'évaluation des médicaments se basent sur des outils épidémiologiques. L'épidémiologie, selon l'OMS, est « l'étude de la distribution des maladies et des indicateurs de santé ainsi que des influences qui déterminent cette distribution ». Différents types d'études épidémiologiques permettent de surveiller et d'analyser les phénomènes de santé (Figure 1). Les études descriptives permettent d'appréhender la fréquence, la distribution et l'évolution d'un phénomène de santé et de facteurs liés à ce phénomène. Les études analytiques permettent de juger si une hypothèse explique la relation entre les facteurs étudiés et les faits observés, et regroupent les études expérimentales de causalité tels que les essais thérapeutiques randomisés.

Figure 1 : Les différents types d'études épidémiologiques



Nous nous sommes intéressés en particulier aux essais thérapeutiques et aux études d'observation dont la méthodologie et les objectifs sont différents.

#### III. 1. Les essais thérapeutiques

Les études expérimentales types essais randomisés sont indispensables pour démontrer l'efficacité ou la non efficacité d'un nouveau traitement thérapeutique. Ce type d'étude, impliquant une méthodologie rigoureuse, permet de limiter les biais et d'établir un lien de causalité entre les facteurs étudiés et l'effet mesuré. En effet, l'attribution ou non d'une intervention à un sujet n'est pas influencée par son état de santé, ou toute autre caractéristique qui lui est propre, mais par le hasard. Les sujets inclus sont répartis aléatoirement en deux groupes, l'un recevant le traitement étudié, l'autre le traitement de référence ou pas de traitement. La méthodologie est très rigoureuse et plusieurs points sont à définir préalablement : la définition des objectifs, la population d'étude, les

interventions comparées, la méthode de randomisation, les critères de jugement ainsi que le nombre de sujets nécessaires. Ainsi, ce type d'étude nécessite de grands moyens mais permet l'interprétation des résultats. Si la probabilité que la différence entre un groupe traité et un groupe non traité due au hasard est inférieure à 5%, on admet que la différence observée peut-être attribuée au traitement ( $p < 0.05$ ). Plus l'intervalle de confiance, intervalle dans lequel se trouve la valeur exacte des paramètres considérés avec une probabilité de 95% d'un résultat est étroit, plus la certitude augmente. Il est à noter le « terrorisme du  $p < 0.05$  » qui oblige à trouver des résultats significatifs pour publier, il ne faut pas oublier qu'un résultat non significatif peut être tout aussi informatif.

Les progrès de la cardiologie moderne résultent de la réalisation de grands essais thérapeutiques. De nombreux essais ont l'avantage de renforcer la puissance des résultats en donnant des résultats concordants comme pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les bêta bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Pour certains phénomènes de santé, le nombre de sujets nécessaires pour démontrer une significativité, si elle existe, peut être très élevé. La méta-analyse est un procédé qui consiste à additionner les résultats de différents essais afin d'augmenter le nombre de sujets, c'est-à-dire augmenter la chance d'avoir un résultat significatif. Cependant les sources d'erreur sont également additionnées; un coefficient est parfois attribué aux études afin de privilégier les meilleures.

### **III. 2. Les études d'observation**

Les études d'observation présentent l'avantage de rendre plus fidèlement la situation réelle des patients et l'inconvénient de rendre plus difficile l'interprétation des résultats qu'un essai thérapeutique.

L'enquête de Framingham représente un exemple historique d'étude portant sur une communauté avec un suivi prolongé (36 ans). L'étude a commencé en 1948 et a permis de suivre plus de 5000 patients. L'objectif principal était de déterminer les facteurs ayant une influence sur l'incidence des pathologies cardiaques. Cette enquête a servi de modèles à de nombreuses autres études.

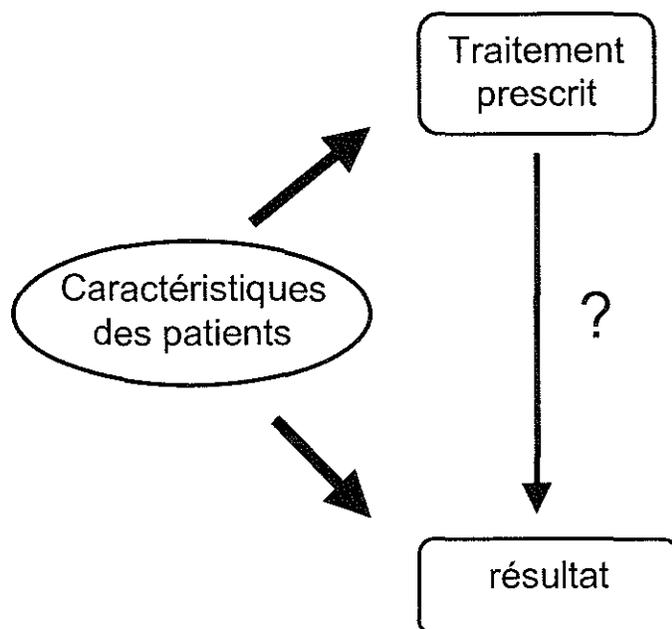
Dans les études d'incidence, tous les nouveaux cas diagnostiqués au cours d'une période dans une population donnée sont recensés tandis que dans les études de prévalence, la population générale spécialement convoquée est systématiquement examinée. Pour l'insuffisance cardiaque sévère, les études d'incidence sont rares et les études de prévalence présentent des disparités importantes, notamment du fait des critères de sélection des patients.

Afin d'étudier les traitements médicamenteux, les études descriptives d'observation en situation de pratique médicale courante sont très utiles pour améliorer les connaissances dans un domaines particulier, formuler des hypothèses à vérifier dans le cadre d'un essai thérapeutiques et améliorer les systèmes de soins (information, organisation).

Les études analytiques peuvent aider à expliquer ces observations en fonction de différents facteurs (caractéristiques des patients et facteurs environnementaux) et à partir d'hypothèses logiques par rapport à la pathologie étudiée.

Cependant, aucun lien de causalité ne peut être mis en évidence étant donné qu'un biais d'indication est inévitable dans une étude d'observation (Figure 2). En effet, dans ce type d'étude, l'exposition n'est pas imposée par le protocole mais résulte du choix de médecin prenant en charge chaque patient étudié.

Figure 2 : Le biais d'indication dans les études d'observation



## OBJECTIFS

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux thérapeutiques médicamenteuses de l'insuffisance cardiaque sévère en pratique clinique.

Les données de l'étude épidémiologique, prospective, d'observation EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) ont permis la description d'une population d'insuffisants cardiaques sévères. Tous les nouveaux cas de patients présentant une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la région Lorraine ont été inclus par l'ensemble des médecins de la région. L'incidence de la maladie, mais aussi des facteurs pronostiques, des déterminants de la prescription médicamenteuse, de la qualité de vie et du coût de l'insuffisance cardiaque sévère ont ainsi été identifiés.

Les travaux réalisés concernent plus particulièrement la description de la prise en charge thérapeutique des insuffisants cardiaques sévères, de son évolution et de son interaction avec le pronostic. Nous avons étudié la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ses déterminants, et les facteurs de sous prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Puis, nous avons évalué l'influence des thérapeutiques médicamenteuses, en particulier des antithrombotiques, sur le pronostic à 5 ans des patients inclus dans l'étude EPICAL.

# Partie II

## TRAVAUX REALISES

<b>I. LE PROJET EPICAL (EPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCÉE EN LORRAINE).....</b>	<b>28</b>
<b>II. PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION EN PRATIQUE CLINIQUE.....</b>	<b>35</b>
<b>III. MÉDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES ET PRONOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SÉVÈRE.....</b>	<b>46</b>

*Le Programme de recherche EPICAL a été financé en 1993 pour une durée de 3 ans par le Ministère de la Santé dans le cadre des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC)*

## I. LE PROJET EPICAL (EPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AVANCEE EN LORRAINE)

Zannad F, Briçon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-742;

Zannad F, Echemann M, Briçon S, Juillière Y, Mertes PM, Virion JM, Villemot JP Alla F and Virion JM. Outcomes in advanced heart failure. *Cardiology Review* 2001;18:40-43.

### I. 1. Objectifs et Méthodes

L'insuffisance cardiaque, par son impact socio-économique (altération de la qualité de vie, hospitalisations réitérées et prolongées, mauvais pronostic), constitue un problème majeur. Les stades précoces de l'insuffisance cardiaque sont difficiles à définir. Cependant, l'insuffisance cardiaque sévère est une pathologie plus facilement identifiable qui permet de réaliser une étude épidémiologique. Ainsi, une enquête épidémiologique descriptive multicentrique a été mise en place dans la région Lorraine en 1994: le programme EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine).

Les objectifs principaux du projet EPICAL étaient :

1. Estimer l'incidence et la prévalence de l'insuffisance cardiaque sévère en Lorraine
2. Décrire l'histoire naturelle et médicale de la maladie
3. Mesurer les coûts et les consommations de soins liés à l'insuffisance cardiaque sévère.

Ces objectifs étaient basés sur un enregistrement systématique des insuffisances cardiaques sévères auprès de tous les établissements de soins de la région Lorraine et sur la constitution d'une cohorte suivie pendant 2 ans.

Les sujets inclus dans l'étude EPICAL âgés de 20 à 80 ans en 1994, étaient domiciliés en Lorraine et présentaient une insuffisance cardiaque sévère qui devait répondre aux critères suivants :

- présence d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique sévère attestée par l'existence d'une fraction d'éjection inférieure ou égale à 30% ou un index cardio-thoracique supérieur ou égal à 60% ;

- hospitalisation avec une dyspnée de classe III/IV de la NYHA, des oedèmes périphériques et/ou pulmonaires ou une hypotension artérielle systolique inférieure à 100mmHg

Le recrutement des sujets de l'étude EPICAL a été réalisé entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 1994 par un échantillonnage exhaustif sur la région Lorraine. Systématiquement, tous les médecins des établissements hospitaliers publics et privés signalaient les cas d'insuffisance cardiaque.

L'enregistrement était passif (simple déclaration) puis actif par l'intermédiaire de l'assistant de recherche clinique responsable de l'établissement du dossier des patients inclus qui vérifiait chaque critère d'inclusion. Un dossier administratif et médical était rempli pour chaque patient au cours de l'hospitalisation incluante. Le patient était suivi en ambulatoire pendant une période maximum de 2 ans et au minimum jusqu'au décès du patient. Le suivi était réalisé à 1, 4, 8 et 12, 16 et 24 mois après la sortie de l'hôpital. A chaque visite ambulatoire, une assistante de recherche clinique complétait un questionnaire relatant les interventions thérapeutiques depuis la dernière visite (consultations des professionnels de santé, explorations diagnostiques et thérapeutique médicamenteuse : nom, dosage de la spécialité, voie d'administration et nombre de comprimés par jour). En cas de réhospitalisation, les données étaient recueillies à partir des données administratives et du dossier médical.

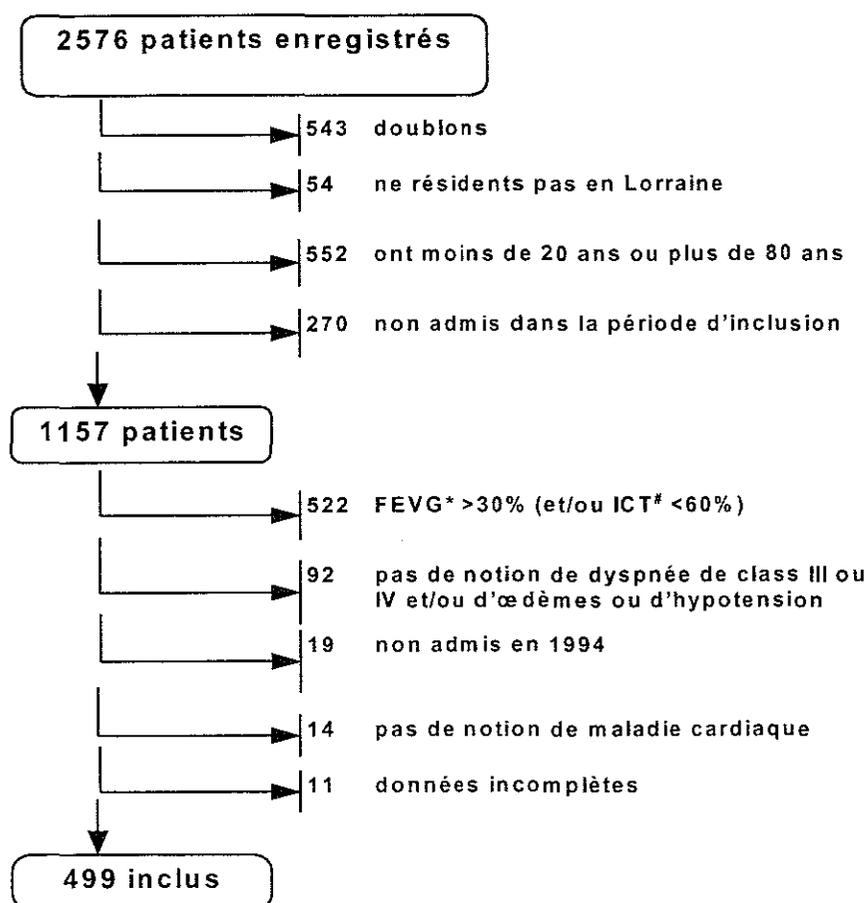
Les traitements à la sortie de l'hospitalisation incluante ont été enregistrés et, les traitements ambulatoires étaient disponibles pour la durée du suivi (en moyenne 18 mois) pour les patients ayant pu être contactés (c'est-à-dire disponibles, consentants, non hospitalisés et non décédés lors de la visite de l'assistante de recherche clinique). Les décès, refus (ou autres causes de non observation) et réhospitalisations (traitement de sortie) ont été pris en compte.

Les données socio-démographiques, les caractéristiques cliniques et biologiques, les antécédents cliniques et les traitements médicamenteux de tous les patients inclus ont été enregistrés dans une base de données. La classification du VIDAL 1995 a permis le codage des médicaments. Ainsi, 26 familles et 243 classes ont été recensées. Toutes les analyses statistiques descriptives et de survie univariées et multivariées ont été réalisées avec le logiciel BMDP (Dixon, 1992)<sup>63</sup>.

## I. 2. Résultats

Au total, 35 centres de soins de Lorraine ont participé au projet EPICAL dont, 3 étaient des centres universitaires, 26 des hôpitaux publics et 6 des cliniques privées. Au total, 499 patients vérifiaient les critères d'inclusion (Figure 3).

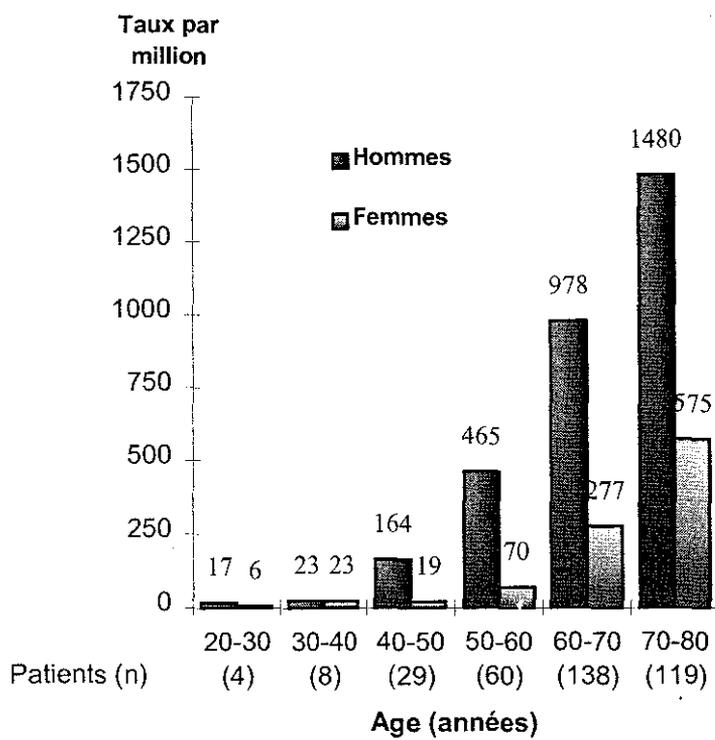
Figure 3 : Procédure de sélection des patients inclus dans l'étude EPICAL



\*FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche et #ICT = indice cardio-thoracique

Parmi les 499 inclus dans l'étude EPICAL, 358 ont été identifiés comme nouveaux cas d'insuffisance cardiaque sévère (pas d'hospitalisation durant les 18 mois précédents l'inclusion). Les taux d'incidence variaient de 11 par million pour les patients âgés de moins de 30 ans à 935 par million pour les patients âgés de 70 à 80 ans. Pour l'ensemble de la cohorte, le taux d'incidence était de 225 par million (IC 95% = 202-249) avec un taux plus élevé chez les hommes (Figure 4).

Figure 4 : Incidence de l'insuffisance cardiaque sévère en fonction de l'âge et du sexe (étude EPICAL)



Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le Tableau III. L'âge moyen était de 65 ans et 76% étaient des hommes. Dans l'étude EPICAL, 231 (46%) des patients avaient une insuffisance cardiaque d'origine ischémique. L'étiologie ischémique de l'insuffisance cardiaque a été définie par la présence d'au moins un des facteurs suivants : antécédent d'infarctus aigu du myocarde, angine de poitrine associée à des signes ischémiques, maladie des artères coronaires significative ou ancienneté de pontage ou d'angioplastie coronariens. Parmi les patients avec une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique, 214 (42.8%) présentaient une cardiomyopathie dilatée, 47 (9.4%) une maladie valvulaire et 7 (1.4%) une maladie congénitale ou de cause inconnue<sup>142</sup>.

Tableau III : Caractéristiques démographiques et cliniques des 499 patients inclus dans l'étude EPICAL

	Total N=499	
hommes	380	(76.2%)
âge ≥ 65 ans	285	(57.1%)
étiologie ischémique	231	(46.3%)
fumeurs	286	(57.3%)
hypertension	218	(43.7%)
alcooliques	94	(18.8%)
diabète (I+II)	128	(25.6%)
hyperlipémie	135	(27.0%)
rythme non sinusal	128	(25.6%)
ancienneté de la maladie		
≤ 1 an	127	(25.5%)
]1-5] ans	138	(27.8%)
]5-10] ans	97	(19.6%)
> 10 ans	133	(26.8%)
antécédent de pontage coronarien	46	(9.2%)
antécédent d'angioplastie coronarienne	30	(6.0%)
pacemaker	48	(9.6%)
fibrillateur implantable	3	(0.6%)
kaliémie (mmol/l)	4.2	[4.1-4.3]
fréquence cardiaque (battements/min)	86.5	[85.0-88.0]
natrémie (mmol/l)	138.3	[137.8-138.6]
créatininémie (mmol/l)	129.8	[123.6-136.0]

Le taux de survie était de 65% à 1 an (IC95% [60-69]) et de 31% à 5 ans (IC95% [27-35]). Après ajustement sur l'âge, la mortalité était identique chez les hommes et les femmes. Les patients avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique avaient une mortalité significativement plus élevée (41% vs 30% à 1 an et 74% vs 65% à 5 ans). En moyenne les patients étaient réhospitalisés 2 fois par an et pour une durée cumulée moyenne de 26 jours. Seulement 19% des patients étaient survivants sans réhospitalisation à 12 mois. L'aggravation de l'insuffisance cardiaque constituait la principale cause d'hospitalisation (environ 50% des cas).

### I. 3. Discussion

L'étude EPICAL est une étude épidémiologique prospective concernant l'insuffisance cardiaque sévère dans une large population. Les études épidémiologiques précédemment disponibles<sup>9,27,146,148,156</sup> étaient rétrospectives et/ou restreintes à un centre unique où les patients étaient admis pour transplantation cardiaque ou admission en urgence. La population d'EPICAL présente l'avantage d'être représentative, son point commun étant une entité géographique. Elle fournit des informations précises sur les taux d'hospitalisation et réhospitalisation, les causes et la durée des séjours. Ces informations sont nécessaires pour le calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure dans les essais thérapeutiques portant sur l'insuffisance cardiaque sévère.

Les critères d'inclusion des patients excluaient les patients avec une fonction systolique préservée ou normale. En cas d'insuffisance cardiaque sévère, les patients ne présentant pas de dysfonctions systoliques sont rares<sup>184,187</sup>. Les principales étiologies étaient l'hypertension ou une maladie ischémique. Presque 45% des patients inclus avaient une hypertension ; ce pourcentage élevé est retrouvé dans les études de Framingham, SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>173,174</sup> et FIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)<sup>28</sup>. L'étude EPICAL a montré que les patients avec une insuffisance cardiaque ischémique avaient un risque significativement augmenté par rapport aux insuffisances cardiaques d'origine diastolique. D'autres études<sup>29,59,78,106</sup> ont montré une plus forte mortalité dans le groupe ischémique. Cependant, des publications ne montrent pas de différence<sup>83,188</sup> ou même une plus forte mortalité dans le groupe diastolique<sup>88</sup>. Ceci peut-être dû à un manque de standardisation de la définition de l'étiologie qui reste encore assez imprécise dans les guides de pratique clinique.

Les nouveaux cas d'insuffisance cardiaque dans l'étude EPICAL étaient majoritairement des patients âgés. Une étude médico-économique du coût de l'insuffisance cardiaque réalisée chez les 358 cas incidents suivis pendant une période moyenne de 1 an a montré que l'hospitalisation représentait plus de 90% du coût moyen annuel de prise en charge. Cette étude a également mis en évidence 3 déterminants du coût : comorbidité, insuffisance rénale et statut matrimonial<sup>72</sup>.

Les critères de sélection excluaient les patients âgés de plus de 80 ans. Les résultats de l'étude EPICAL ne peuvent donc pas être extrapolés à tous les insuffisants cardiaques sévères. On peut donc conclure que le coût et l'importance de la pathologie sont plus importants dans la population générale vieillissante. De plus, les patients étudiés avaient une dysfonction ventriculaire gauche alors que 30 à 40% des patients admis avec une

insuffisance cardiaque chronique ont une fonction systolique préservée<sup>183</sup>. Cette nouvelle population d'insuffisants cardiaques mérite une prise en charge spécifique et de nouveaux essais thérapeutiques sont nécessaires. Aucun essai thérapeutique n'a démontré, à ce jour, l'efficacité thérapeutique des IEC chez les patients insuffisants cardiaques avec une fonction ventriculaire normale.

L'étude EPICAL a permis de faire progresser les connaissances sur l'insuffisance cardiaque et d'évaluer l'impact des résultats des essais thérapeutiques sur la pratique de la prescription médicale. Par exemple, ce programme a permis la validation, après adaptation transculturelle et évaluation des performances statistiques (reproductibilité, sensibilité) de questionnaires de qualité de vie des patients en insuffisance cardiaque sévère. Les questionnaires de Minnesota, de Goldmann et du profil de santé des Duke ont été validés<sup>26</sup>. Leur usage en langue française est désormais possible dans les essais thérapeutiques prospectifs. De plus, des scores pronostiques en fonction de l'étiologie ont été élaborés et permettent de classer les patients en 3 groupes en fonction de leur espérance de vie<sup>6</sup>. Ceci constitue une aide à la gestion des listes de greffe.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque avancée est maintenant bien établi et son efficacité démontrée par des essais thérapeutiques. Cependant, en pratique clinique, des différences sont observées. Une fois l'insuffisance cardiaque établie, la qualité de vie et l'espérance de vie sont nettement réduites et les hospitalisations sont fréquentes malgré les progrès thérapeutiques. Ainsi, l'étude EPICAL a mis en évidence la nécessité d'améliorer l'identification des patients insuffisants cardiaques afin de les faire bénéficier des dernières avancées de la recherche dès les premiers stades de la maladie.

## II. PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION EN PRATIQUE CLINIQUE

*Echemann M, Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM and Villemot JP. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: the EPICAL study. Am H J 2000;139:624-31.*

### II. 1. Objectifs et Méthodes

Les multiples essais publiés sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion apportent des arguments convergents en faveur de l'effet bénéfique de cette classe sur la mortalité chez des patients de classes II à IV et dans la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus. Le gain en terme de survie augmente avec la sévérité des patients traités. Malgré ce bénéfice incontestable démontré à tous les stades d'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne sont pas toujours prescrits et/ou à des doses plus faibles que celles qui ont démontré leur efficacité dans les essais thérapeutiques<sup>34,56,185</sup>.

L'objectif de ce travail était d'identifier en pratique clinique les facteurs socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques liés à la sous prescription des IEC et à la prescription de doses inférieures aux doses recommandées.

Parmi les 499 patients inclus dans l'étude EPICAL, 69 sujets décédaient au cours de l'hospitalisation incluante et ne pouvaient donc pas bénéficier d'une prescription ambulatoire d'IEC et, pour 13 patients, les informations concernant les thérapeutiques prescrites étaient incomplètes. L'étude de la prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque sévère a donc été réalisée sur un groupe de 417 sujets sortis vivants avec un traitement médicamenteux. Dans le Tableau IV, nous avons établi la liste de tous les IEC disponibles en France au moment de l'étude et prescrits dans l'étude EPICAL. Nous n'avons pas tenu compte du motif de prescription (hypertension, insuffisance cardiaque congestive ou post-infarctus) dans la mesure où celui-ci n'était pas toujours disponible. Selon les recommandations des publications<sup>126,185</sup>, des dictionnaires des médicaments (Vidal 1995)<sup>1</sup> et des recommandations officielles<sup>3,99,143</sup>, nous avons constitué 2 groupes posologiques d'IEC : doses inférieures aux doses recommandées et doses recommandées ou supérieures aux doses recommandées (Tableau IV).

Tableau IV : Constitution des groupes posologiques concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits dans l'étude EPICAL selon les recommandations officielles

Dénomination Commune Internationale	Groupes posologiques	
	doses inférieures aux doses recommandées (mg/j)	doses recommandées ou supérieures aux doses recommandées (mg/j)
bénazépril	<10	10-20
captopril	<75	75-150
cilazapril	<1	1-2.5
énalapril	<10	10-20
fosinopril	<10	10-20
lisinopril	<10	10-20
périndopril	<2	2-4
quinapril	<10	10-20
ramipril	<2.5	2.5-5
trandolapril	<2	2-4

Les données socio-administratives, cliniques et biologiques ont été testées en analyse bivariée (Chi 2 de Pearson ou test exact de Fisher) puis des modèles de régression logistique multivariés ont permis d'isoler les facteurs associés de façon indépendante à la prescription des IEC. Pour identifier les facteurs liés aux doses prescrites, une régression logistique polychotomique a été utilisée. La variable dépendante nominale correspondait aux 3 groupes : sans IEC, avec IEC à des doses inférieures aux doses recommandées, avec IEC à doses recommandées ou supérieures.

## II. 2. Résultats

La moyenne d'âge des 417 survivants à la sortie de l'hospitalisation incluant un traitement médicamenteux contenu dans la lettre de sortie était de 65 ans (22 à 79 ans). Les hommes étaient majoritaires (3/4). L'étiologie ischémique et l'hypertension concernaient respectivement 45% et 43% des patients. Les autres caractéristiques cliniques de ces patients sont présentées dans le Tableau V.

Tableau V :Caractéristiques cliniques et biologiques des 417 patients étudiés

	N=417
hommes (%)	75
âge (années)	65 +/-10
étiologie ischémique* (%)	45
FEVG <sup>‡</sup> (%)	22 +/-5
antécédent de traitement interventionnel (%)	27
décompensation antérieure (%)	10
fumeurs (%)	59
hypertension (%)	43
ancienneté de la maladie (%)	
≤ 1 an	27
]1-5] ans	27
]5-10] ans	20
> 10 ans	26
indice de Quetelet (kg/m <sup>2</sup> )	26 +/-5
fréquence cardiaque (battements/min)	84 +/-16
natrémie (mmol/l)	139 +/-4
kaliémie (mmol/l)	4.2 +/-0.5
créatininémie (mmol/l)	124 +/-52

\*l'étiologie ischémique était définie dans notre étude par la présence d'au moins un des critères suivants : antécédent d'infarctus aigu du myocarde, ou d'angine de poitrine avec des signes ischémiques, ou artères coronaires étroites significatives sur l'angiogramme coronaire, ou antécédent d'angioplastie ou de pontage coronariens;

<sup>‡</sup>FEVG = Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche. La mesure était disponible pour 394 patients (94.5%). Les autres patients étaient sélectionnés sur le critère indice cardio-thoracique >0.6. Ce sous-groupe n'était significativement pas différent du reste de la cohorte, leur exclusion de l'analyse ne changeait pas les résultats.

Les fréquences de prescription des médicaments cardio-vasculaires sont présentées dans le Tableau VI. Quasiment tous les patients (sauf les transplantés) recevaient des diurétiques (97%), majoritairement du furosémide et 10% des diurétiques épargneurs de potassium. Un quart des patients ne prenaient pas d'IEC et s'ils étaient prescrits, 38% n'avaient pas les doses préconisées par les recommandations officielles et les essais cliniques. Sept patients sur 10 prenaient une supplémentation potassique en plus des IEC. Parmi les 312 sujets sous IEC et diurétiques, 30 (10%) recevaient des diurétiques de type épargneurs de potassium dont 14 (5%) avaient en plus une supplémentation

potassique. Chez les 280 patients avec IEC et diurétiques non épargneurs de potassium, 192 (68%) avaient une supplémentation potassique.

Les antiarythmiques concernaient environ 35% des patients. Les anticoagulants oraux et les antiagrégants plaquettaires (majoritairement l'aspirine) étaient prescrits chez 28% et 32% des patients respectivement. Les inhibiteurs calciques (12%) et les bêta bloquants (5%) étaient peu utilisés.

Tableau VI : Fréquence de prescription des médicaments cardio-vasculaires dans l'étude EPICAL

	n (total N = 417)	%
diurétiques	404	97
furosémide	376	90
<40mg/j	128	30
[40-120] mg/j	139	33
>120 mg/j	107	26
diurétiques épargneurs de potassium	47	11
dont spironolactone	44	10
supplément potassique	275	66
inhibiteurs de l'enzyme de conversion	312	75
à doses inférieures aux doses recommandées	118	28
à doses recommandées ou supérieures	194	46
digitaliques	207	50
dont digoxine	201	48
trithérapie (diurétiques, digitaliques et IEC)	160	38
amiodarone	140	34
antiarythmiques de classe I	13	3
dérivés nitrés	170	41
autres vasodilatateurs*	62	15
inhibiteurs calciques	53	13
bêta bloquants	22	5
antiplaquettaires	133	32
dont aspirine	129	31
anticoagulants oraux	118	28
antidiabétiques	55	13
hypolipémiants	32	8

\*autres vasodilatateurs que les IEC ou les nitrates (alpha bloquants, diazoxide, minoxidil, nitroprussiate, molsidomine et nicorandil)

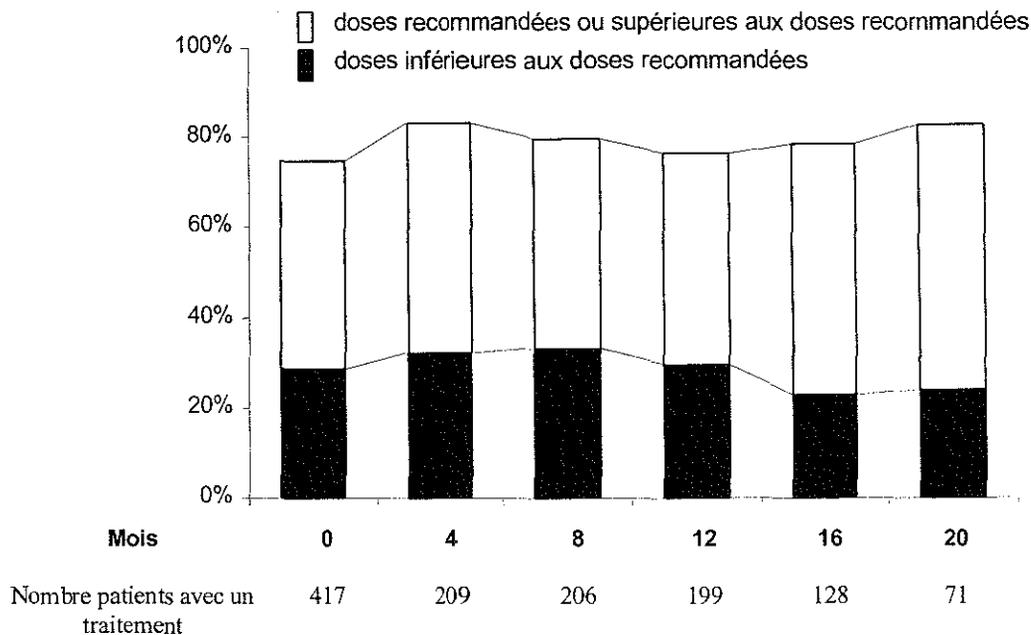
Parmi les 417 sujets, 312 (74.8%) prenaient des IEC dont 160 (38.4%) en association avec des digitaliques et des diurétiques. Plusieurs types d'IEC étaient prescrits : ramipril (20.5%), captopril (19.5%), énalapril, lisinopril et périndopril (8% chacun). Le bénazépril, le cilazapril, le trandolapril et le fosinopril étaient moins fréquemment prescrits (Tableau VII). Parmi les patients sous IEC, près de 40 % prenaient des IEC à des doses inférieures aux doses recommandées.

Tableau VII : Fréquences de prescription des IEC dans l'étude EPICAL

	n (N = 417)	%
ramipril	85	20.5
captopril	81	19.5
périndopril	36	8.5
énalapril	34	8.2
lisinopril	31	7.5
quinapril	21	5.0
bénazépril	11	2.6
trandolapril	11	2.6
fosinopril	1	0.2
cilazapril	1	0.2

Au cours du suivi, la fréquence de prescription des deux niveaux de doses d'IEC pré-définis ne changeait pas significativement, bien qu'il existait une tendance vers une plus grande utilisation des doses recommandées ou supérieures (Figure 5). Ces données sont cependant censurées pour la survie et, par conséquent, doivent être interprétées avec prudence.

Figure 5 : Evolution de la fréquence de prescription des IEC en fonction des doses sur une période de 20 mois



Les facteurs socio-démographiques, cliniques, biologiques et médicaux significativement liés à la non prise d'IEC au seuil de 0.20 sont présentés dans le Tableau VIII. Les IEC étaient aussi souvent prescrits chez les hommes que chez les femmes. L'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque n'était pas significativement liés à la prescription d'IEC au seuil de significativité de 0.20. En revanche, l'âge, l'insuffisance rénale et la prescription de diurétiques épargneurs de potassium influençaient la prescription d'IEC. Parmi les 237 sujets de plus de 65 ans, 72 (30%) ne bénéficiaient pas de la prescription d'IEC. Parmi les 59 sujets qui avaient une atteinte rénale, 36 (61%) ne recevaient pas d'IEC.

Parmi les 105 sujets sans IEC, 44 prenaient des digitaliques et, parmi les 61 sans IEC, ni digitaliques, 30 prenaient des dérivés nitrés. Les patients qui ne prenaient pas d'IEC, consommaient plus de dérivés nitrés (47.6% contre 38.4%  $p=0.09$ ), d'inhibiteurs calciques (19% contre 10.6%  $p=0.02$ ) et de diurétiques épargneurs de potassium (16.2% contre 9.6%  $p=0.06$ ).

Tableau VIII : Comparaison des fréquences de non prescription des IEC en fonction des facteurs étudiés

		Total (417) N	sans IEC (105) n (%)	p
sexe	hommes	314	82 (26.1)	0.44
	femmes	103	23 (22.3)	
âge	≤65ans	180	33 (18.3)	0.004*
	>65ans	237	72 (30.4)	
étiologie ischémique	oui	187	42 (22.4)	0.24
	non	230	63 (27.4)	
angioplastie antérieure	oui	26	3 (11.5)	0.09
	non	391	102 (56.1)	
pace-maker antérieur	oui	41	14 (34.1)	0.16
	non	376	91 (24.2)	
aucun traitement médical interventionnel antérieur	oui	303	70 (23.1)	0.11
	non	114	35 (30.7)	
rythme cardiaque sinusal	oui	252	50 (19.8)	0.01*
	non	165	55 (33.3)	
diabète insulino-dépendant	oui	21	8 (38.1)	0.16
	non	396	97 (24.5)	
artériopathies	oui	91	30 (33.0)	0.05*
	non	326	75 (23.0)	
kaliémie (mmol/l)	≤3.5	384	92 (24.0)	0.05*
	>3.5	33	13 (39.4)	
atteinte rénale (insuffisance rénale connue ou créatininémie >180µmol/l)	oui	59	36 (61.0)	<10 <sup>-3</sup> *
	non	358	69 (19.3)	
au moins une décompensation antérieure à l'hospitalisation incluante	oui	113	34 (30.1)	0.15
	non	304	71 (23.4)	
diurétiques épargneurs de potassium	oui	47	17 (36.2)	0.004*
	non	370	88 (23.8)	
inhibiteurs calciques	oui	53	20 (37.7)	0.02*
	non	364	85 (23.4)	
dérivés nitrés	oui	170	50 (29.4)	0.09
	non	247	55 (22.3)	

\*p<0.05 ; les facteurs étudiés qui avaient un seuil de significativité supérieur à 0.20 étaient : la dépendance vis à vis d'une tierce personne, l'activité (actif, retraité ou autres), le type d'établissements et d'hospitalisation, l'ancienneté de la maladie causale, l'alcool, le tabac, l'hyperlipémie, la natrémie, une phlébothrombose associée, le diabète non-insulino-dépendant, une pathologie grave associée, la fréquence cardiaque, la conduction, la fraction d'éjection cardiaque, l'indice de Quetelet, la natrémie, et les médicaments cités dans le Tableau VI ne figurant pas dans le tableau ci-dessus.

En analyse multivariée, les sujets de plus de 65 ans avec une insuffisance rénale (OR=19.5 [7.9-48]), la prise de diurétiques épargneurs de potassium (OR=2.4[1.2-4.7]), et un rythme non sinusal -stimulateur cardiaque ou arythmie- (OR=2.0 [1.2-3.2]) étaient significativement associés à la non prescription d'IEC (Tableau IX).

Dans notre étude, presque 40% des patients sous IEC ne prenaient pas les doses cibles recommandées. Les patients avec une insuffisance rénale avaient un risque plus élevé de prendre des doses d'IEC inférieures aux doses recommandées : le risque était multiplié par 1.8 si le patient a 65 ans ou moins et par 7.4 si l'âge est supérieur à 65 ans (Tableau X).

Tableau IX : Facteurs associés à la non prescription d'IEC (modèle logistique multivarié)

	Odds Ratio	Intervalle de confiance (95%)
patients âgés de 65 ans ou moins		
sans atteinte rénale	1.0	
avec atteinte rénale	1.2	0.7-2.1
patients âgés de plus de 65 ans		
sans atteinte rénale	2.1	0.7-6.2
avec atteinte rénale	19.5	7.9-48
rythme cardiaque non sinusal	2.0	1.2-3.2
prescription de diurétiques épargneurs de potassium	2.4	1.2-4.7

Tableau X : Facteurs associés à la prescription de doses d'IEC inférieures aux doses recommandées

	doses inférieures aux doses recommandées / doses recommandées ou supérieures
	OR (IC 95%)
patients âgés de 65 ans ou moins	
sans atteinte rénale	1.0
avec atteinte rénale	1.8 (1.1-3.0)
patients de plus de 65 ans	
sans atteinte rénale	1.7 (0.5-5.0)
avec atteinte rénale	7.4 (1.4-38)

OR = Odds Ratio, IC 95% = intervalle de confiance à 95%

## II. 3. Discussion

L'étude EPICAL a permis l'observation des pratiques médicales pour le traitement par IEC de l'insuffisance cardiaque sévère. Trois quarts des patients insuffisants cardiaques sévères en situation réelle de prescription prenaient des IEC et le plus souvent à des doses inférieures aux doses recommandées. Les IEC étaient associés aux diurétiques presque systématiquement et une fois sur deux, un digitalique était ajouté conformément aux recommandations actuelles de traitement de l'insuffisance cardiaque avancée<sup>3,47,62,143</sup>. De plus, nous avons mis en évidence le caractère constant des prescriptions d'IEC un an après la sortie d'hospitalisation ce qui incite à optimiser le traitement avant la sortie d'hôpital.

A notre connaissance, peu d'étude épidémiologique descriptive pragmatique basée sur une communauté entière et rapportant la fréquence de prescriptions des médicaments n'a été publiée. Notre travail a démontré l'intérêt d'observer des patients en insuffisance cardiaque sévère en pratique clinique. Bien que la fréquence de prescription des IEC y soit plus faible, comparée à celle des autres études elle paraît relativement satisfaisante. Dans l'insuffisance cardiaque moins sévère, seulement 30 à 40% des sujets reçoivent des IEC<sup>34,137,138,157</sup>.

Dans le registre SPICE (Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors), 80 % des patients âgés de 66 ans en moyenne avec une insuffisance cardiaque et une dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 35% prenaient des inhibiteurs de l'enzyme de conversion<sup>17</sup>. Ce taux relativement élevé par rapport aux autres études met en avant les biais du registre SPICE : les informations étaient collectées uniquement dans des centres où des médecins participaient à des essais thérapeutiques et aucun critère n'était imposé pour le choix des patients inclus. De plus, ce registre devait servir à identifier les patients susceptibles d'être inclus dans un essai thérapeutique d'efficacité avec le candesartan, inhibiteur de l'angiotensine II. Ainsi, les investigateurs pouvaient être tentés de choisir plutôt les patients qui démontraient que les IEC étaient bien prescrits dans leurs centres de soins. Par ailleurs, les patients inclus avaient une dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 35% pour lesquels les IEC sont clairement indiqués. Ces patients ne représentent donc pas l'ensemble des insuffisants cardiaques traités en pratique clinique. Cependant, le registre SPICE a démontré que la première cause de non prescription était l'intolérance (9%) et a confirmé la nécessité d'améliorer le traitement par IEC des patients insuffisants cardiaques.

Parmi les IEC prescrits dans l'étude EPICAL, ceux qui avaient obtenu l'indication pour « insuffisance cardiaque », dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché avant ou durant la période de la réalisation de l'étude (1994) étaient naturellement plus souvent prescrits (excepté le ramipril). Ainsi, le bénazépril, le cilazapril, le trandolapril et le fosinopril qui n'avaient pas obtenu cette indication en 1994 sont pratiquement absents des prescriptions. Les médecins lorrains semblaient prescrire tous les IEC du fait du probable effet de classe les caractérisant<sup>62</sup>. Certains auteurs ont suggéré que la tolérance clinique des IEC, pouvait dépendre de leur voie d'élimination rénale ou extra-rénale et de leur délai et durée d'action courts ou prolongés<sup>185</sup>. Ceci pourrait moduler le choix du praticien et, il aurait été intéressant de rechercher si certains facteurs cliniques et biologiques influençaient le type d'IEC prescrit.

Les facteurs indépendants liés à la non prescription d'IEC étaient la coprescription de diurétiques épargneurs de potassium, majoritairement représentés par la spironolactone, la présence d'un rythme non sinusal et l'âge supérieur à 65 ans associé à une insuffisance rénale. Ces facteurs ne doivent pas empêcher la prescription des IEC même si une surveillance médicale est nécessaire.

L'âge est un critère connu dans le choix de prescription des IEC. Une étude rétrospective concernant 4606 patients insuffisants cardiaques hospitalisés a également mis en évidence une utilisation moins fréquente des IEC chez les sujets âgés de plus de 70 ans<sup>162</sup>. Une étude de population au Royaume Uni récemment publiée a également identifié l'âge élevé et les hautes concentrations de créatinine comme des facteurs de non prescription des IEC<sup>57</sup>. De même que pour l'âge élevé, l'atteinte rénale entraîne des précautions d'emploi. Toutefois, ni l'âge élevé, ni la présence d'une insuffisance rénale ne modifient l'efficacité des IEC et sont en fait, relativement fréquemment associés à l'insuffisance cardiaque sévère. Les causes de non prescription en pratique clinique peuvent être liées à un excès de prudence ou à un manque de disponibilité de la part du prescripteur pour appliquer les précautions d'emploi pouvant être jugées fastidieuses (arrêt du furosémide, réhydratation du patient, contrôles biologiques répétés).

La fréquence de non prescription des IEC chez les sujets avec un diurétique épargneur de potassium s'explique par le respect des précautions d'emploi propre à l'utilisation de ces deux classes pharmacologiques. Toutefois, les IEC ont un effet antialdostérone modéré et transitoire<sup>117</sup>. Ainsi, la spironolactone exercerait un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque indépendant de celui des IEC (RALES 1999)<sup>140</sup>. L'association IEC/spironolactone pour être bien tolérée engendre quelques précautions (posologie initiale faible, surveillance étroite de la kaliémie et de la créatininémie).

Dans notre étude, la majorité des patients traités par IEC recevaient des doses plus faibles que celles utilisées dans les essais thérapeutiques qui ont démontré l'efficacité des

IEC en terme de diminution de la mortalité. Plusieurs explications sont possibles. Les posologies utilisées dans les essais cliniques sont élevées et on peut être amené parfois à se contenter de la plus forte posologie tolérée par le patient. Les précautions posologiques d'usage sont indiquées lors de la mise en route d'un traitement par IEC. La prescription commence par des doses faibles puis l'augmentation des doses sera très progressive selon la tolérance biologique et clinique. Le recueil des données dans notre étude a été effectué à la sortie de l'hospitalisation ce qui correspond peut-être à une phase où l'adaptation posologique n'est pas achevée. Une comorbidité (insuffisance rénale ou hypotension) ou un effet indésirable peut avoir empêché l'augmentation des doses pendant l'hospitalisation.

Comme l'utilisation clinique des doses inférieures aux doses recommandées est courante, il s'est avéré important de connaître l'efficacité de ces doses par rapport aux doses plus élevées en terme de morbidité et de mortalité<sup>62,185</sup>. Deux essais thérapeutiques randomisés NETWORK (énalapril) et ATLAS (lisinopril) ont tenté de répondre à la question du bénéfice des IEC utilisés à des doses élevées. Les résultats de l'étude NETWORK<sup>170</sup> montraient qu'une dose de 20mg d'énalapril par jour ne semble pas être plus efficace qu'une dose de 5mg/j. Cependant, les patients ont été traités seulement pendant 6 mois ce qui semble insuffisant pour conclure. Puis, l'étude ATLAS a comparé de hautes doses de lisinopril (32.5-35mg/j) à de faibles doses (2.5-5.0mg/j). Les hautes doses diminuaient significativement le nombre de réhospitalisation ou de décès (-12%) et la fréquence d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque était significativement diminuée de 15%. Cependant, il n'y avait pas de réduction significative du nombre de décès d'origine cardio-vasculaire ou toutes causes confondues dans le groupe « hautes doses » par rapport au groupe « faibles doses »<sup>124</sup>. L'étude ATLAS a également démontré que les hautes doses d'IEC étaient bien tolérées chez les patients à haut risque cardio-vasculaire y compris les patients âgés, diabétiques, ceux avec un taux de créatinine élevée ou une natrémie basse<sup>152</sup>. Ceci doit rassurer les praticiens sur la bonne tolérance des IEC et même si le traitement doit commencer à des doses faibles, la dose cible recommandée doit être atteinte même chez les patients insuffisants cardiaques à haut risque.

### III. MEDICAMENTS CARDIO-VASCULAIRES ET PRONOSTIC DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SEVERE

*Echemann M, Alla F, Briangon S, Juillière Y, Virion JM, Mertès PM, Villemot JP, and Zannad F for the EPICAL Investigators. Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction (EPICAL study). Eur J Heart Fail (accepté pour publication, à paraître)*

Si la définition des critères démographiques et étiologiques est un préalable indispensable à la connaissance de l'histoire naturelle d'une affection, la détermination de son pronostic est primordiale pour évaluer le bénéfice éventuel d'un traitement et, plus globalement pour mettre au point toute démarche thérapeutique.

Beaucoup d'essais thérapeutiques ont démontré l'effet bénéfique de certains médicaments cardio-vasculaires sur les symptômes et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Cependant, en pratique clinique, les insuffisants cardiaques, en particulier sévères, ont une qualité de vie diminuée et une augmentation de leur risque de mortalité et morbidité. Une étude épidémiologique peut contribuer à la compréhension de l'inefficacité des traitements médicamenteux et notre travail avait comme objectif d'identifier les relations entre les médicaments cardio-vasculaires utilisés chez les insuffisants cardiaques sévères et le pronostic à long terme.

#### III. 1. Objectifs et méthodes

L'insuffisance cardiaque est associée à un état hypercoagulable des dysfonctions endothéliales et une activation plaquettaire<sup>93</sup>. Les événements thromboemboliques peuvent contribuer à une progression de la maladie, à des troubles ischémiques et à des décès par mort subite. Dans l'étude de Framingham, environ 50% des décès chez les insuffisants cardiaques sont « soudain », cette fréquence est également rapportée dans les essais cliniques<sup>56</sup>. Bien que la survenue d'une complication thromboembolique dans l'insuffisance cardiaque soit peu fréquente aujourd'hui (1 à 2.5% par an), aucune étude n'a été entreprise pour évaluer le risque embolique dans cette pathologie. Les analyses disponibles ont été faites a posteriori pour les essais SAVE, V-HeFT et SOLVD et le risque thromboembolique peut être sous-estimé<sup>23</sup>. De plus, le traitement anticoagulant efficace présente certains risques, la fréquence d'hémorragie cérébrale augmentant avec l'âge, les comorbidités et les interactions médicamenteuses. Malheureusement, les accidents hémorragiques les plus fréquents et graves ont lieu chez les patients âgés à plus haut risque embolique. L'efficacité des anticoagulants oraux et de l'aspirine comme

traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque n'a pas été démontré à l'heure actuelle dans un essai randomisé, prospectif, contrôlé et fait l'objet de controverses.

L'objectif de notre travail a consisté à déterminer les facteurs médicamenteux liés au pronostic des insuffisants cardiaques sévères en pratique clinique et, en particulier, des antithrombotiques (anticoagulants et aspirine).

L'étude a concerné les 417 patients survivants avec un traitement médicamenteux à la sortie de l'hospitalisation incluant dont les caractéristiques ont été précédemment présentées. Afin d'identifier les facteurs pronostiques médicamenteux, les facteurs pronostiques potentiels suivants ont été pris en compte: facteurs socio-démographiques (âge, sexe, statut matrimonial, activité professionnelle, niveau d'étude, dépendance vis à vis d'une tierce personne), facteurs de risque cardio-vasculaires (tabac, obésité, hyperlipémie, indice de Quetelet, diabète, alcool), facteurs électrocardiographiques (rythme cardiaque, conduction), facteurs biologiques (natrémie, créatininémie, kaliémie), fraction d'éjection ventriculaire, étiologie, pathologies graves associées, insuffisance rénale connue, ancienneté de la maladie, traitement médical interventionnel antérieur (angioplastie, pacemaker, pontage, fibrillateur implantable ou prothèse valvulaire) et les médicaments cardio-vasculaires prescrits à la sortie de l'hospitalisation incluant. Les concentrations de norépinéphrine, d'endothéline plasmatiques et la consommation maximale d'oxygène n'étaient pas disponibles dans notre étude. Une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30% (critère d'inclusion de l'étude) n'est pas pronostique dans l'insuffisance cardiaque<sup>83,92,110,153,156</sup>. Ce critère n'a donc pas été étudié en analyse multivariée.

Une enquête de mortalité a été réalisée à 3 et 5 ans. Les variables liées à la survie (analyse de Kaplan-Meier<sup>98</sup>) avec  $p < 0.20$  (log-rank) ont été introduites dans un modèle de Cox multivarié<sup>31,58</sup> pour obtenir un modèle pronostique constitué de variables indépendantes. Puis, chaque médicament a été testé par rapport au modèle pronostique précédent (rapport de vraisemblance). Les classes thérapeutiques sélectionnées ( $p < 0.20$ ) ont été introduites dans un modèle multivarié pas à pas ascendant, afin d'étudier le rôle propre des traitements (ajustés sur les autres facteurs pronostiques) sur la survie à 5 ans.

### III. 2. Résultats

Les patients qui prenaient des anticoagulants oraux étaient significativement plus jeunes ( $33\% \leq 65\text{ans}$  vs  $25\% > 65\text{ans}$   $p=0.04$ ), avaient plus d'antécédents de phlébothrombose ( $43\%$  vs  $26\%$   $p=0.02$ ) et prenaient moins d'aspirine ( $8\%$  vs  $38\%$   $p < 10^{-4}$ ).

Parmi les 118 (28%) patients sous anticoagulants oraux, seulement 10 prenaient aussi de l'aspirine. Au total, 237 patients (58%) avaient une thérapeutique antithrombotique (anticoagulants oraux ou aspirine).

Les facteurs significativement liés à la prise d'antithrombotiques sont présentés dans le Tableau XI. L'âge, des antécédents de phlébothrombose ou une conduction cardiaque anormale n'étaient pas liés à la prise d'anticoagulants oraux ou d'aspirine.

Les taux de survie pour les 417 patients étudiés à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 75% (105 décès), 52% (199 décès) et 36% (257 décès).

L'utilisation d'antithrombotiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bêta bloquants était significativement associée à une meilleure survie en analyse univariée (Figure 6 et Tableau XIII).

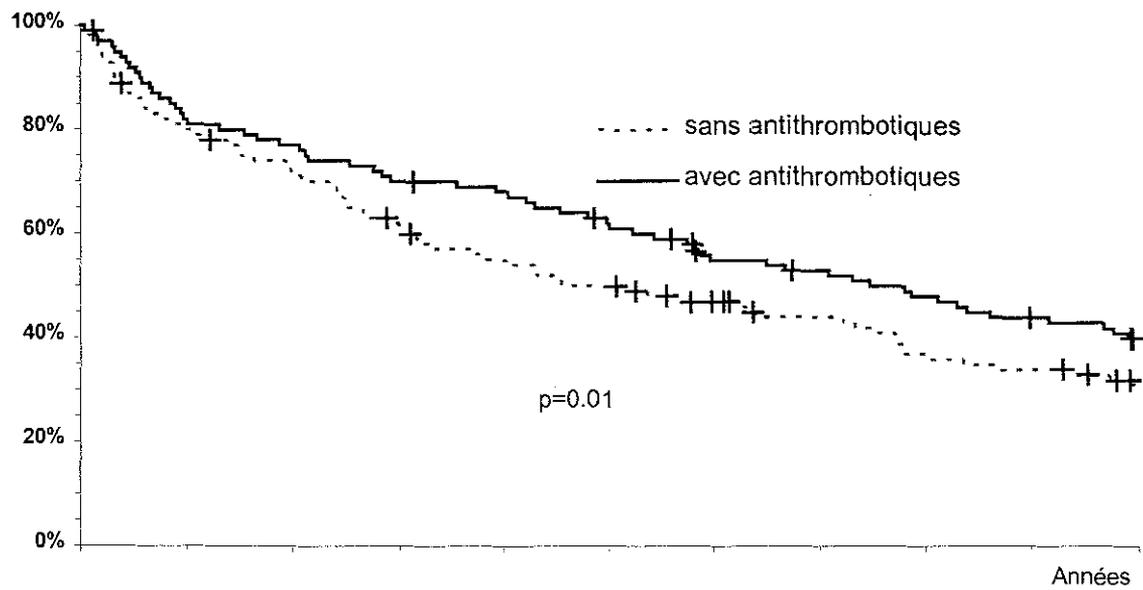
Une découverte de la maladie récente ( $< 1\text{an}$ ), un âge inférieur à 70 ans, une natrémie normale ( $\geq 138 \text{ mmol/l}$ ), l'absence de problèmes rénaux de comorbidités ou de précédente décompensation, étaient indépendamment associés à une meilleure survie à 5 ans. L'effet des médicaments sur la survie a été testé après ajustement sur les facteurs cliniques et biologiques. L'utilisation d'aspirine, d'anticoagulants oraux, d'hypolipémiants et de bêta bloquants était également indépendamment associée à un meilleur pronostic. En revanche, les vasodilatateurs (autres que les IEC ou les dérivés nitrés) et le furosémide à hautes doses étaient associés à un risque de mortalité plus élevé (Tableau XIII).

Tableau XI : Caractéristiques des patients prenant des antithrombotiques (aspirine ou anticoagulants oraux)

		Total (N=417)	avec antithrombotiques (n=237)	p*
hommes		314	185 (58.9)	0.13
femmes		103	52 (50.5)	
FEVG <sup>‡</sup>	≤18.5	300	159 (53.0)	<10 <sup>-3</sup>
	>18.5	94	68 (72.3)	
ancienneté de la maladie (années)				
	< 1	113	53 (46.9)	0.02
	1-5	112	61 (54.5)	
	5-10	83	54 (65.1)	
	> 10	108	69 (63.9)	
étiologie ischémique				
	oui	187	129 (69.0)	<10 <sup>-4</sup>
	non	230	108 (47.0)	
arythmie supra-ventriculaire				
	oui	101	65 (64.3)	0.08
	non	316	172 (54.4)	
antécédent de traitement interventionnel				
	oui	114	82 (71.9)	<10 <sup>-3</sup>
	non	303	155 (51.2)	
hyperlipémie				
	oui	115	77 (67.0)	0.01
	non	302	160 (53.0)	
fumeurs				
	oui	245	150 (61.2)	0.03
	non	172	87 (50.6)	
abus d'alcool				
	oui	75	37 (49.3)	0.14
	non	342	200 (58.5)	
inhibiteurs de l'enzyme de conversion				
	oui	312	186 (59.6)	0.05
	non	105	51 (48.6)	
hypolipémiants				
	oui	32	23 (71.9)	0.07
	non	385	214 (55.6)	
amiodarone				
	oui	140	90 (64.3)	0.02
	non	277	147 (53.1)	
spironolactone				
	oui	39	27 (69.2)	0.10
	non	378	210 (55.5)	
bêta-bloquants				
	oui	22	16 (72.7)	0.12
	non	395	221 (55.9)	
supplémentation potassique				
	oui	275	163 (59.3)	0.16
	non	142	74 (52.1)	

\*Pearson  $\chi^2$ ; <sup>‡</sup>FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche, autres facteurs avec un degré de significativité supérieur à 0.20 : type d'hôpital (universitaire, public ou privé), dépendance, situation professionnelle (actifs, retraités et autres) âge, hypertension, indice de masse corporelle, déficience rénale (maladie rénale connue ou/et créatininémie>180 $\mu$ mol/l), décompensation antérieure, comorbidités graves, antécédent de phlébothrombose, diabète (type I et II), conduction cardiaque, antécédents d'artérite, natrémie, kaliémie, fréquence cardiaque et utilisation des médicaments suivants: digitaliques, diurétiques, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, vasodilatateurs (autres que les IEC ou les dérivés nitrés, antiarythmiques de classe I, insuline et antidiabétiques oraux).

Figure 6 : Survie à 5 ans des patients en fonction de la prise d'antithrombotiques (anticoagulants oraux ou aspirine)



Temps (années)	1	3	5
<b>Patients avec antithrombotiques n=236</b>			
Pts (n)	181	125	90
Décès (n)	54	105	138
Taux de survie (%)	77.0	55.1	40.4
95% CI	[71.7-82.4]	[48.7-61.5]	[34.1-46.8]
<b>Patients sans antithrombotiques n=180</b>			
Pts (n)	127	79	45
Décès (n)	51	94	119
Taux de survie (%)	71.5	47.0	31.0
95% CI	[64.9-78.1]	[39.6-54.3]	[24.0-38.0]

Tableau XII : Médicaments cardio-vasculaires et survie à 5 ans

		n	Taux de survie à 5 ans (%)	p
inhibiteurs de l'enzyme de conversion	oui	311	39.1	0.02
	non	105	28.5	
antithrombotiques	oui	236	40.4	0.01
	non	180	31.0	
anticoagulants oraux	oui	118	42.5	0.03
	non	298	34.0	
aspirine	oui	128	39.2	0.31
	non	288	35.1	
bêta bloquants	oui	22	48.5	0.10
	non	394	35.7	
hypolipémiants	oui	32	48.0	0.08
	non	384	35.5	
dérivés nitrés	oui	169	36.7	0.66
	non	247	36.2	
digoxine	oui	201	33.8	0.22
	non	215	38.9	
furosémide	≤120mg/j	268	42.4	<10 <sup>-4</sup>
	>120mg/j	107	21.5	
diurétiques épargneurs de potassium	oui	39	26.8	0.44
	non	377	37.3	
supplément potassique	oui	274	34.2	0.09
	non	142	40.5	
amiodarone	oui	139	31.5	0.07
	non	277	38.9	
inhibiteurs calciques	oui	53	31.3	0.36
	non	363	37.1	
vasodilatateurs (autres que inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou dérivés nitrés)	oui	62	23.0	<10 <sup>-3</sup>
	non	354	38.7	
antidiabétiques	oui	51	33.3	0.56
	non	365	36.8	
antiarythmiques de classe I	oui	13	38.4	0.73
	non	403	36.3	

Tableau XIII : Associations entre les médicaments cardio-vasculaires et la survie après ajustement sur les facteurs de risque de mortalité cliniques et biologiques connus (modèle de Cox multivarié)

		RR	IC (95%)	p
âge (années)	≤60	1.0		
	]60-70]	1.7	1.2-2.4	10 <sup>-3</sup>
	]70-80]	2.0	1.4-2.9	<10 <sup>-3</sup>
atteinte rénale <sup>£</sup>		1.9	1.4-2.7	<10 <sup>-3</sup>
natrémie ≥ 138mmol/l		0.7	0.5-0.8	<10 <sup>-3</sup>
ancienneté de la maladie (années)	≤ 1	1.0		
	]1-5]	1.5	1.0-2.1	0.04
	]5-10]	2.5	1.7-3.6	<10 <sup>-3</sup>
	> 10	1.8	1.3-2.7	10 <sup>-3</sup>
décompensation antérieure		1.4	1.0-1.8	0.03
comorbidités graves <sup>†</sup>		1.4	1.1-1.8	<10 <sup>-2</sup>
anticoagulants oraux		0.6	0.4-0.8	<10 <sup>-3</sup>
aspirine		0.7	0.5-0.9	0.01
Vasodilatateurs (autres que IEC ou dérivés nitrés)		1.4	1.0-2.0	0.04
furosémide > 120mg/jour		1.6	1.2-2.2	<10 <sup>-3</sup>
hypolipémiants		0.6	0.3-1.0	0.05
bêta-bloquants		0.5	0.3-1.0	0.04

RR = risque relatif, IC = intervalle de confiance, <sup>£</sup>atteinte rénale = ancienneté de maladie rénale et/ou créatininémie>180µmol/l, <sup>†</sup>comorbidités graves = antécédent de cancer, cirrhose chronique, bronchopneumopathie, artériosclérose périphérique ou maladie vasculaire cérébrale.

### III. 3. Discussion

Tous les facteurs non médicamenteux identifiés comme facteurs pronostiques étaient déjà connus dans notre étude. L'âge supérieur à 70 ans multipliait par 2 le risque de mortalité. L'âge élevé est reconnu comme facteur de mauvais pronostic par plusieurs auteurs<sup>11,20,24,79,91,101,103,106</sup>. L'âge moyen des patients dans l'étude EPICAL est de 65 ans (critère d'inclusion : 15-80 ans). Cet âge est approximativement le même que celui des patients inclus dans les grands essais cliniques. Dans ces essais, les sujets de plus de 80 ans sont souvent exclus. Près de la moitié des patients de la méta-analyse regroupant 32 essais sur les IEC<sup>80</sup> avaient moins de 60 ans. En prenant en compte le vieillissement progressif de la population et la prévalence de l'insuffisance cardiaque plus élevée chez les plus âgés, les patients inclus dans les grands essais cliniques sont plus jeunes (moyenne d'âge 60-65 ans) et plus souvent des hommes que les insuffisants cardiaques de la population générale (moyenne d'âge entre 70 et 75 ans). L'application des résultats des essais thérapeutiques sur la population générale peut être discutable. Ceci nous amène à suggérer l'utilité de nouvelles études concernant des sous-populations, les insuffisants rénaux ou les sujets âgés. Bertram Pitt et son équipe ont réalisé le premier essai clinique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque incluant uniquement des sujets de plus de 65 ans (ELITE I)<sup>141</sup>.

L'étude Framingham<sup>87</sup> suggérait que les femmes avaient une meilleure survie à 5 ans (25% vs 38%) tandis que l'étude SOLVD<sup>24</sup> démontrait l'inverse. Une augmentation de la créatinine plasmatique est un facteur de mauvais pronostic de l'insuffisance cardiaque<sup>103,134</sup> probablement à cause des troubles électrolytiques, de la baisse de la pression artérielle ou de l'activation neuro-hormonale<sup>53</sup>. Dans notre étude, l'insuffisance rénale multipliait par 2 le risque de mortalité tandis qu'une natrémie  $\geq 138$ mmol/l diminuait 0.7 fois ce risque. L'insuffisance rénale est fréquente chez les patients avec une insuffisance cardiaque. Dans l'étude EPICAL, l'insuffisance rénale était associée à un risque de mortalité élevé, à une plus mauvaise qualité de vie<sup>5,7</sup> et à un coût plus élevé<sup>72</sup>.

L'hyponatrémie en association avec d'autres variables telle que l'insuffisance rénale est connue comme facteur de mauvais pronostic<sup>27,91,103,130,132,153</sup>. L'hyponatrémie augmente l'activité de la rénine plasmatique et, par conséquent, de l'angiotensine II. Ce mécanisme permet d'expliquer une partie de l'intérêt des IEC dans l'amélioration de la survie des insuffisants cardiaques<sup>103,130</sup>.

L'ancienneté de la maladie augmentait la mortalité dans notre étude plus particulièrement pour les patients dans la tranche (5-10 ans). L'espérance de vie diminue avec le nombre d'années après le diagnostic d'insuffisance cardiaque. De même, une comorbidité grave associée était logiquement facteur de mauvais pronostic.

La recherche étiologique a toujours été préalable à la mise au point d'une stratégie thérapeutique efficace. Entre 60 et 70% des patients adultes insuffisants cardiaques présentent une dysfonction ventriculaire gauche grave, secondaire à une cardiopathie ischémique<sup>94</sup>. La combinaison d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'une ischémie constitue un facteur de mauvais pronostic<sup>81</sup>. La surreprésentation masculine, retrouvée dans toutes les étiologies mais, en particulier, parmi les cardiopathies ischémiques, est classique dans les affections cardio-vasculaires et probablement liée à une plus grande fréquence des comportements à risque chez les hommes (tabac, alcool), l'hypothèse de facteurs génétiques spécifiques au sexe masculin peut également être retenue.

Dans l'étude EPICAL, la majorité des insuffisants cardiaques avaient une cardiopathie ischémique (46%) tandis que 43% avaient une cardiopathie dilatée, et 10%, une cardiopathie valvulaire<sup>142</sup>. L'étiologie (ischémique ou non) n'influait pas la survie des patients. En effet, au stade de l'insuffisance cardiaque sévère, tous les patients reçoivent le même traitement quelle que soit l'étiologie. L'insuffisance cardiaque présente de nombreuses étiologies dont certaines sont multifactorielles qui ne permettent pas un traitement étiologique.

Plusieurs essais thérapeutiques, mais pas tous, suggèrent que les non ischémiques ont un meilleur pronostic. Cependant, l'essai SOLVD<sup>173</sup> ne montrait pas cette différence. Les IEC semblent aussi efficaces quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. En revanche, les derniers essais réalisés avec les bêta bloquants montraient une différence d'efficacité. Le carvedilol et le bisoprolol diminueraient la mortalité chez les ischémiques et les non ischémiques, en revanche le métoprolol seulement chez les non ischémiques. Aucune explication claire n'existe pour justifier une différence de traitement entre les deux étiologies principales. D'autant plus que la définition des patients non ischémiques peut être différente selon les essais thérapeutiques. Ainsi, il paraît important de réaliser d'autres études pour clarifier les effets de l'étiologie sur la réponse au traitement<sup>75</sup>.

Nous avons étudié le rôle des prescriptions médicamenteuses dans la mortalité des patients insuffisants cardiaques après prise en compte des facteurs pronostiques non médicamenteux. Cette démarche avait pour but de tenir compte des différences de prescription liées à l'état du patient. Cependant, les biais liés à la pratique médicale ne pouvaient être pris en compte.

Les IEC ne constituaient pas un facteur pronostique après ajustement sur les autres covariables dans l'étude EPICAL. L'âge et l'insuffisance rénale, très liés à la non prescription des IEC, intervenaient dans cette non significativité. En effet, leur entrée dans le modèle multivarié supprimait l'influence éventuelle des IEC sur la survie. Ceci met en

évidence les différents biais d'intervention et de co-prescriptions indissociables du type d'étude. Dans ces conditions, nous ne pouvons pas affirmer que les IEC n'étaient pas facteur de bon pronostic et vice versa.

Parallèlement, l'étude de population réalisée par Cowie et al<sup>57</sup> a mis en évidence le rôle de l'âge et de l'insuffisance rénale sur la survie des insuffisants cardiaques alors que les IEC n'interagissaient pas avec le pronostic.

Les grandes études sont en faveur d'une interaction entre les IEC et l'aspirine. Les patients traités par IEC et aspirine ont un bénéfice moindre que ceux recevant uniquement des IEC dans les études rétrospectives CONSENSUS II<sup>119</sup> et SOLVD<sup>4</sup>. Trois explications sont possibles : cette observation est due au hasard, l'aspirine antagonise les effets vasodilatateurs des IEC (inhibition des prostaglandines) ou les doses faibles d'aspirine ont le même type d'action que les IEC. Dans le doute, une alternative à l'aspirine pour les médecins reste les anticoagulants oraux<sup>16</sup>.

Le fort taux de prescription des diurétiques confirme leur place de médicaments les plus prescrits dans l'insuffisance cardiaque même s'ils restent les seuls à ne pas avoir fait l'objet de grands essais thérapeutiques<sup>44</sup>. L'intérêt des diurétiques pour réduire les symptômes liés à l'inflation hydrosodée et améliorer le confort de vie des patients n'est pas contesté.

L'association entre hautes doses de diurétiques et risque de mortalité accru reflète dans notre étude le stade avancé de la pathologie. Les diurétiques contribuent à la progression de la maladie en agissant sur les systèmes endocriniens<sup>53</sup> et augmentaient le risque d'insuffisance rénale des patients inclus dans l'étude SOLVD<sup>101</sup>.

Plus de 55% des patients de notre étude prenaient un vasodilatateur différent d'un IEC dont 42% des dérivés nitrés (44% dans l'étude SOLVD<sup>173</sup>). L'expérience clinique et les données scientifiques justifient cette importante utilisation bien qu'aucune grande étude n'ait été réalisée. Malgré la démonstration de l'efficacité de l'association isosorbide dinitrate/hydralazine, l'énalapril reste supérieur (V-HeFT<sup>49</sup>).

En 1994, les inhibiteurs calciques et les bêta bloquants étaient peu prescrits. Les bêta bloquants ont récemment démontré leur effet bénéfique incontestable dans l'amélioration de la survie des insuffisants cardiaques.

Le traitement anticoagulant des insuffisants cardiaques reste controversé. La fréquence des accidents thromboemboliques chez les insuffisants cardiaques est faible (2,5% pour l'étude V-HeFT<sup>67</sup> et 1,5% pour les études SOLVD<sup>173,174</sup> et SAVE<sup>135</sup>) et à peu près égale au risque d'hémorragie cérébrale. Une large étude prospective pour évaluer l'efficacité des

anticoagulants oraux sur la prévention des accidents thromboemboliques serait utile. Le même problème se pose pour l'aspirine d'autant plus que l'aspirine pourrait diminuer l'efficacité des IEC. De nouveaux essais thérapeutiques sont nécessaires. L'utilisation des anticoagulants est actuellement recommandée chez des patients ayant une forte dilatation cardiaque, une arythmie complète par fibrillation auriculaire ou des accidents thromboemboliques. Cependant, la warfarine est utilisée pour les insuffisants cardiaques sévères et pour les intolérants à l'aspirine<sup>53</sup>. Ainsi, l'aspirine serait un marqueur de l'insuffisance cardiaque moins grave ce qui constitue un biais dans une analyse pronostique. Un tiers des sujets prenaient de l'aspirine dans notre étude. L'aspirine est généralement prescrite chez les patients atteints d'une maladie coronarienne pour diminuer la fréquence d'infarctus et de décès. Une méta-analyse<sup>10</sup> a démontré la réduction de la mortalité par le traitement à l'aspirine mais d'autres études limitent cette supériorité à la période suivant l'infarctus du myocarde. Aucun grand essai n'a encore démontré l'efficacité de l'aspirine en terme de diminution de la mortalité des insuffisants cardiaques<sup>41</sup> ni de prévention des accidents thromboemboliques. Ainsi, les résultats de l'essai thérapeutique en cours WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure) sont attendus avec intérêt.

Une étude transversale rétrospective de 4606 insuffisants cardiaques (NETWORK)<sup>162</sup> a mis en évidence un bénéfice des IEC, de l'aspirine, de la warfarine, des inhibiteurs calciques et des bêta bloquants sur le risque de mortalité. L'étude EPICAL a permis d'étudier le rôle supplémentaire des médicaments dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque sévère. Mis à part les bêta-bloquants et les hautes doses de furosémide, seules les thérapeutiques adjuvantes, (anticoagulants oraux, aspirine, dérivés nitrés, hypolipémiants, et autres vasodilatateurs) étaient des facteurs indépendants du pronostic des insuffisants cardiaques sévères à 5 ans. Ces thérapeutiques n'ont pas encore démontré leur efficacité au moyen de grands essais de mortalité. Ces résultats soulignent l'utilité des études d'observation en plus des essais thérapeutiques classiques.

## SYNTHESE

Notre travail d'analyse des données de l'étude EPICAL nous a permis de souligner certaines caractéristiques actuelles du syndrome d'insuffisance cardiaque sévère :

- une pathologie grave touchant particulièrement les personnes âgées ;
- un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de plus en plus adéquat mais encore non optimal ;
- de nouveaux médicaments (antithrombotiques, hypolipémiants) qui pourraient améliorer la survie des insuffisants cardiaques.

Notre travail a également conduit à imaginer des pistes pour améliorer le traitement des insuffisants cardiaques :

- optimiser l'application des résultats des essais thérapeutiques en pratique clinique ;
- planifier de nouveaux essais thérapeutiques et de nouvelles études de population ;
- mettre en place des réseaux de médecins et des unités spécialisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Dans la dernière partie de notre travail, nous discuterons les méthodes d'évaluation des traitements et les diverses solutions pour optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

## **Partie III**

# **DISCUSSION GENERALE**

<b>I. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES INSUFFISANTS CARDIAQUES EN PRATIQUE CLINIQUE.....</b>	<b>59</b>
<b>II. COMPLÉMENTARITÉ DES ÉTUDES D'OBSERVATION ET DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES : EXEMPLE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SÉVÈRE.....</b>	<b>66</b>
<b>III. PISTES AFIN D'OPTIMISER LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ....</b>	<b>74</b>

# I. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES INSUFFISANTS CARDIAQUES EN PRATIQUE CLINIQUE

## I. 1. L'insuffisance cardiaque, un syndrome complexe et coûteux

### I. 1. 1. Un problème majeur

L'insuffisance cardiaque s'impose aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur non seulement en raison de l'augmentation de la prévalence mais aussi du fait que c'est une pathologie chronique dont les soins sont plus coûteux que les techniques.

Plus de 4 millions d'européens et 4,5 millions d'américains sont insuffisants cardiaques. L'insuffisance cardiaque touche jusqu'à 2% de la population adulte. C'est une maladie de la population âgée dont la fréquence augmente parallèlement à l'espérance de vie. Les patients diagnostiqués ont un risque de décès trois fois plus élevé que les patients atteints d'un cancer du sein<sup>35</sup>. En Asie et en Afrique où les modes de vie des pays industrialisés sont de plus en plus adoptés, une augmentation rapide de la fréquence des maladies coronariennes et d'insuffisance cardiaque chronique est prévisible.

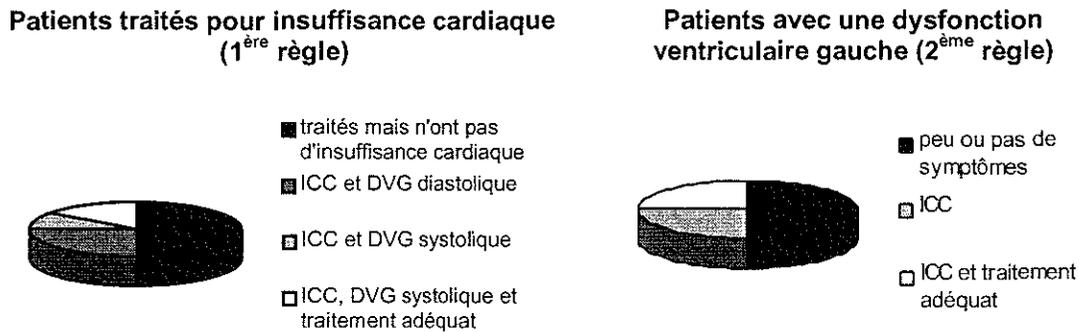
Les caractéristiques de l'insuffisance cardiaque ont évolué au cours du temps<sup>82</sup> et le syndrome se distingue aujourd'hui par :

- une diminution de la fréquence des congestions systémiques et pulmonaires même dans les cas les plus sévères probablement due à une détection et une prise en charge précoces ;
- une augmentation de la prévalence des insuffisances cardiaques avec une fraction d'éjection préservée (environ 30 à 40% des insuffisants cardiaques aujourd'hui). Ceux-ci sont plus âgés, plus souvent des femmes, et ont plus souvent des antécédents d'hypertension ou de fibrillation atriale que les patients avec une fraction d'éjection altérée<sup>112,184</sup> ;
- une augmentation du nombre de morts subites probablement par arythmie ventriculaire ;
- un accroissement de la prévalence de la maladie coronarienne artérielle qui reste la principale cause d'insuffisance cardiaque.

Le diagnostic et le traitement sont rendus difficiles par le fait que des maladies cardiaques mais aussi respiratoires miment les caractéristiques de l'insuffisance cardiaque. Sauf si un diagnostic précis est réalisé, il est impossible d'affirmer que le meilleur traitement est

appliqué. Ainsi, le concept de « règle des moitiés » a été établi schématiquement et prend en compte l'importance des insuffisances cardiaques diastoliques (Figure 7). La prise en charge des patients par des cardiologues disposant des appareils de diagnostic (échocardiographie...) permet de prédire qu'ils recevront un traitement plus adéquat.

Figure 7 : La règle des moitiés pour la dysfonction ventriculaire gauche et le traitement de l'insuffisance cardiaque (d'après Cleland)<sup>39</sup>



ICC = insuffisance cardiaque chronique, DVG = dysfonction ventriculaire gauche

### I. 1. 2. Nécessité d'améliorer la prise en charge d'une pathologie complexe

De nouveaux progrès dans la prise en charge sont nécessaires afin de réduire les coûts sociaux et économiques de l'insuffisance cardiaque chronique.

La démonstration récente de l'efficacité des bêta bloquants associés au traitement conventionnel en terme de diminution de mortalité et nombre d'hospitalisations de l'insuffisance cardiaque apporte un espoir nouveau pour le traitement des insuffisants cardiaques. Dans le domaine cardio-vasculaire, la recherche procède par grandes vagues de développement : les digitaliques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et, aujourd'hui les bêta bloquants. Le défi actuel reste de s'assurer que les résultats des essais thérapeutiques seront rapidement appliqués en pratique clinique.

Au fur et à mesure de l'acquisition de connaissances sur l'insuffisance cardiaque chronique, des voiles ont été levés même si des incertitudes persistent. La prise en charge des patients est de plus en plus adaptée et efficace. Cependant, vu l'importance de la pathologie, la vigilance reste primordiale. Une grande partie de la morbidité pour insuffisance cardiaque reste non détectée en dehors des études épidémiologiques de prévalence recourant à des examens systématiques dans les populations générales. On peut supposer que l'incidence et la prévalence sont sous-estimées. Les dysfonctions ventriculaires débutantes sont souvent non symptomatiques et non détectées. Le diagnostic pourra avoir lieu en médecine générale, lors de consultations de spécialistes en privé ou à l'hôpital à l'occasion du traitement des comorbidités.

Les dépenses de santé liées à l'insuffisance cardiaque continuent de croître d'année en année. On estime que les dépenses engagées pour l'insuffisance cardiaque représentent plus d'1% du total des dépenses de santé en France<sup>60,95</sup>. La complexité de la pathologie nécessite une prise en charge globale afin d'améliorer le traitement et de diminuer les coûts.

## **I. 2. Insuffisance de prescription des médicaments ayant démontré leur efficacité**

### **I. 2. 1. Utilisation des IEC encore insuffisante**

Les IEC sont actuellement considérés comme le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque pour leur effet bénéfique sur la mortalité et leur capacité à prévenir l'aggravation de ce syndrome<sup>2,77</sup>. Cependant, les données de la littérature montrent non seulement une sous-utilisation des IEC, mais aussi une prescription à des doses inférieures aux doses recommandées<sup>18,34,35,126,185,158</sup>.

Aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, environ 30 à 50% des patients insuffisants cardiaques chroniques hospitalisés ont un IEC<sup>37,138</sup>. La proportion de patients recevant des IEC en pratique quotidienne est encore plus faible : de 17 à 33% des patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque au Royaume-Uni<sup>34,107</sup>. Les études d'observation publiées dans les années 90 donnaient un taux de prescription des IEC inférieur à 50% quel que soit le stade de gravité de l'insuffisance cardiaque (Tableau XVI). La démonstration de l'efficacité des IEC depuis environ une quinzaine d'années permet aujourd'hui d'atteindre, en pratique clinique, des taux de prescription dans des conditions optimales voisins de 80%. Dans l'étude EPICAL<sup>67</sup>, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion concernaient trois quarts des patients avec une insuffisance cardiaque sévère. Nous avons confirmé la sous-utilisation des IEC à des doses optimales en particulier chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux. Le registre SPICE<sup>17</sup>, a été mis en place afin de déterminer la fréquence d'utilisation des IEC, les raisons de leur sous-utilisation et le traitement actuel de l'insuffisance cardiaque dans une grande cohorte internationale de patients avec une dysfonction ventriculaire gauche. Près de 10,000 sujets inclus, âgés en moyenne de 66 ans et dont 63% avaient une insuffisance cardiaque d'origine ischémique. Tous les patients avaient une dysfonction ventriculaire gauche confirmée, ce qui peut expliquer ce fort taux de prescription des IEC (80%). De plus, un biais de sélection des patients est probable ; les investigateurs pouvant être motivés par l'opportunité de participer, par la suite, à un essai thérapeutique.

## I. 2. 2. Origines de cette sous-utilisation

Les raisons de cette sous-utilisation inadéquate regroupent principalement l'âge élevé, l'insuffisance rénale, l'utilisation d'autres médicaments<sup>70,138</sup> ou une intolérance au traitement (hypotension, toux)<sup>17,90</sup>.

Dans le registre SPICE<sup>17</sup>, les facteurs indépendants de non prescription identifiés étaient : l'âge élevé, l'étiologie ischémique, une créatininémie élevée, le fait d'être une femme, une hypokaliémie, une fraction d'éjection élevée et une classe NHYA I ou II. Aucune des causes citées ne justifie la non prescription des IEC. Les IEC restent un des traitements fondamentaux de l'insuffisance cardiaque. Les doses ayant démontré leur bénéfice dans les essais thérapeutiques sont bien tolérées même si certaines précautions sont nécessaires en particulier chez les sujets âgés et insuffisants rénaux.

Les IEC dont le bénéfice est incontestable doivent le plus possible être prescrits chez les patients avec une pression artérielle et/ou une créatinémie élevées, ces caractéristiques se retrouvant, le plus souvent chez des patients âgés.

Mis à part les patients ayant une contre-indication aux IEC, qui représentent une faible proportion, une surveillance rigoureuse de certains paramètres comme la fonction rénale permet de prescrire en toute sécurité. L'âge élevé et l'insuffisance rénale sont fréquemment associés à l'insuffisance cardiaque sévère (mauvais pronostic) et nécessitent une surveillance clinique appropriée<sup>104</sup>.

L'histoire des IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a démontré que le délai entre la publication des preuves scientifiques et l'application en pratique clinique est long. Aujourd'hui, les bêta bloquants suivent le même chemin que les IEC. Ils restent largement sous-utilisés même si leur fréquence de prescription augmente au cours du temps (Tableau XV) : de moins de 10% avant 1995 à plus de 25% dans le registre SPICE<sup>17</sup>. Une récente méta-analyse<sup>40</sup> a démontré le bénéfice important de l'association IEC/bêta bloquants chez les patients insuffisants cardiaques avec une dysfonction systolique : le nombre de patients devant être traités pendant un an pour sauver une vie était de 74 avec un IEC seul, et de 21 avec l'association IEC/bêta bloquants. Ces preuves d'efficacité sont renforcées par la publication récente de l'étude COPENICUS<sup>69</sup> et devraient encourager les médecins à prescrire plus souvent des bêta-bloquants aux patients insuffisants cardiaques avec une dysfonction ventriculaire gauche.

### I. 3. Différence de pratiques entre les médecins généralistes et spécialistes

#### I. 3. 1. Les spécialistes respectent mieux les recommandations publiées

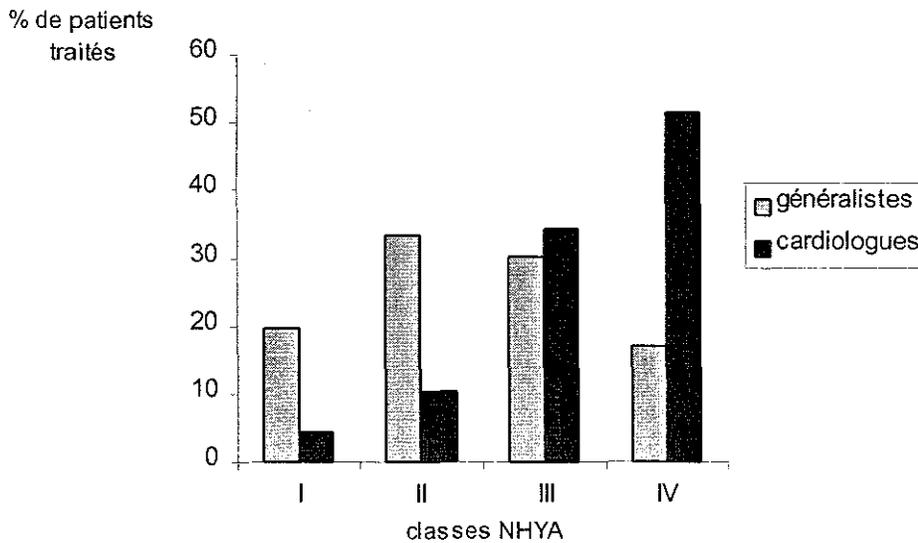
Plusieurs études ont démontré que les spécialistes appliquent mieux le traitement optimal de l'insuffisance cardiaque décrit dans les guides de pratique clinique que les généralistes<sup>13,19,71,136,144</sup>. L'étude OSCUR<sup>19</sup> récemment publiée a confirmé les disparités entre les cardiologues et les autres médecins déjà observées par Reis en 1997<sup>144</sup>. Les cardiologues utilisaient plus l'échocardiographie, l'holter et l'épreuve d'effort que les médecins spécialisés en médecine interne. Les patients traités par les cardiologues recevaient plus de bêta bloquants (41% vs 4%) ou d'IEC (100% vs 74%). Cependant, les caractéristiques des patients traités par les cardiologue différaient ; ils étaient plus jeunes, avaient plus souvent une insuffisance cardiaque sévère et moins de comorbidités (insuffisance rénale, fibrillation atriale, maladie pulmonaire). Seulement 22% des patients insuffisants cardiaques étaient pris en charge par des cardiologues. Dans l'étude de Reis<sup>144</sup>, les patients traités par des généralistes étaient plus fréquemment réhospitalisés avec une durée de séjour plus courte. Les autres facteurs indépendants d'hospitalisation étaient : le diabète, une décompensation antérieure ou, un antécédent d'infarctus du myocarde. L'âge, le sexe, la classe fonctionnelle, une maladie coronarienne ou une hypertension n'influençaient pas la réadmission.

Dans toutes ces études<sup>13,19,136,144</sup>, il est important de souligner que la mortalité des patients traités par les cardiologues n'était pas significativement différente de celle des patients traités par les autres médecins bien que les cardiologues prenaient en charge les cas les plus sévères (Figure 8).

L'étude SUPPORT<sup>12</sup> a mis en évidence l'importance des caractéristiques socio-démographiques chez les patients insuffisants cardiaques sévères. Les patients étaient plus souvent traités par un cardiologues s'ils avaient reçu une éducation du niveau collège ou supérieure et avaient un certain revenu.

De plus, il semblerait que la prise en charge par un cardiologue augmenterait la consommation de soins et par conséquent le coût du traitement mais ceci n'apparaît pas dans l'étude de Philbin et al.<sup>136</sup> réalisée sur plus de 44,000 patients ; d'autres études s'avèrent nécessaires.

Figure 8 : Classes fonctionnelles NHYA des insuffisants cardiaques traités par les cardiologues et les généralistes (d'après Reis et al)<sup>144</sup>.



### 1.3.2. Origine de la non application des recommandations par les médecins non cardiologues

Des questionnaires ont permis d'appréhender les raisons de cette sous-prescription, la plus fréquente est la peur de la survenue d'effets indésirables notamment l'insuffisance rénale<sup>89,90,96</sup>.

L'étude Euro-HF<sup>89</sup> a permis l'interrogation de 1,250 généralistes de 6 pays européens et a démontré que la sous-utilisation des IEC et/ou la non prescription de doses optimales n'étaient pas liées à un manque de connaissance ; 91% des médecins soulignaient le bénéfice des IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Seulement 40 à 60% des insuffisants cardiaques recevaient des IEC et, à des doses inférieures aux doses identifiées comme efficaces dans les essais thérapeutiques. La moitié des médecins généralistes interrogés soulignaient que l'utilisation des IEC comportait des risques et 62% rapportaient des effets indésirables chez leurs patients. Dans l'étude EPICAL<sup>70</sup>, nous avons également identifié l'insuffisance rénale comme déterminant indépendant de la non prescription des IEC et/ou d'utilisation à des doses plus faibles que celles recommandées. Par ailleurs, l'étude Euro-HF a montré que les généralistes sous-estimaient la prévalence de l'insuffisance cardiaque (de 17% en France à 56% en Grande-Bretagne). Le diagnostic était réalisé principalement sur la base de signes et symptômes cliniques, moins de 40% bénéficiaient d'examens complémentaires ou de l'avis d'un spécialiste.

Une autre enquête<sup>96</sup> sur les pratiques de prescription des IEC des généralistes a montré que la surveillance de la fonction rénale était inadéquate : 85% des médecins interrogés surveillaient la fonction rénale avant le traitement, seulement 34% après le début et, 15% ne contrôlaient jamais la fonction rénale. Les IEC étaient la cause de seulement 7% des réhospitalisations pour insuffisance rénale sévère. Les patients concernés par ces hospitalisations étaient significativement plus âgés (74 ans vs 62 ans) et leur fonction rénale n'avait pas été contrôlée depuis l'instauration du traitement.

Les données de l'étude SOLVD<sup>101</sup> ont identifié l'âge, les diurétiques, la fraction d'éjection comme facteurs de risque associés à la survenue d'une dégradation de la fonction rénale. Les patients traités avec l'IEC avaient 33% de plus de chance d'avoir une fonction rénale altérée.

La formation des médecins doit mettre l'accent sur la mise en œuvre des traitements thérapeutiques basée sur des faits (« evidence-based medicine »).

## II. COMPLEMENTARITE DES ETUDES D'OBSERVATION ET DES ESSAIS THERAPEUTIQUES : EXEMPLE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SEVERE

Les études épidémiologiques descriptives et analytiques et les essais thérapeutiques sont utiles et complémentaires pour étudier et améliorer la prise en charge de pathologies telle que l'insuffisance cardiaque.

### II. 1. Intérêt des essais thérapeutiques

#### II. 1. 1. Une méthodologie incontournable

Depuis une vingtaine d'années, les nombreux essais thérapeutiques réalisés avec différents médicaments cardio-vasculaires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ont sélectionné les thérapeutiques à retenir et des recommandations ont pu être proposées. Ils ont permis d'approfondir les connaissances physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque et de révolutionner les stratégies thérapeutiques. Par leur méthodologie rigoureuse, les essais thérapeutiques donnent des résultats précis et solides pour une situation donnée. Tout résultat démontrant le bénéfice d'un traitement doit être pris en compte et mis en application chaque fois que cela est possible.

L'interprétation de plusieurs essais peut être controversée et souligne l'importance de publier l'hypothèse testée, le protocole et la méthodologie statistique prévues, préalablement à la réalisation de l'essai<sup>109</sup>. Par exemple, l'essai CIBIS I était habituellement cité comme une étude « négative ». Pourtant, le bisoprolol diminuait de 20% la mortalité, différence non significative ( $p=0.22$ ) car le nombre de décès était trop faible. Cependant, l'estimation du bénéfice était aussi du même ordre de grandeur que celle mis en évidence pour les IEC mais avec une puissance plus faible. L'étude CIBIS II qui a inclus 4 fois plus de patients a été prématurément arrêtée en raison d'un bénéfice significatif. Un autre exemple, l'étude VEST (Vesnarinone Trial)<sup>73</sup> a trouvé une augmentation du nombre de décès dans le groupe traité avec la vesnarinone alors qu'une première étude avait montré une diminution significative de 62% de la mortalité ( $p<0.002$ ) avec un suivi de 6 mois et peu de décès (46 sur 477 patients inclus).

Le degré de significativité « p » seul, n'est donc pas le meilleur moyen d'interpréter les résultats d'un essai thérapeutique. Des résultats significatifs issus de post-analyses en sous-groupes ou de nouveaux critères de jugement ne fournissent pas des éléments indiscutables d'efficacité. L'absence de significativité dans des essais peu puissants ne permet pas d'exclure un potentiel bénéfice.

L'apparition des méta-analyses qui compilent les résultats de plusieurs essais, aide à relativiser les conclusions issues d'une étude unique et à fournir des données plus précises. Ainsi, elles permettent de pallier à 3 inconvénients inhérents à un essai thérapeutique unique :

1. si une deuxième étude superposable à une autre étude fournit les mêmes résultats, la valeur observée est plus proche de la valeur exacte car l'intervalle de confiance est réduit ;
2. même si les populations des essais sont différentes pour certaines caractéristiques, la méta-analyse peut démontrer que les résultats sont homogènes et l'extrapolation devient moins hasardeuse ;
3. si un essai démontre un trop grand bénéfice par rapport aux autres, son inclusion dans une méta-analyse est impossible et met en évidence un probable biais dans cet essai.

La revue des données individuelles des patients inclus dans différents essais fournit des informations supplémentaires, en permettant d'analyser les données de manière prospective, plus flexible par la méthode de Peto-Yusuf. En particulier, cette méthode aboutit à des conclusions plus fiables sur l'effet de la thérapeutique dans des sous-groupes de patients. Flather et al<sup>74</sup> ont appliqué cette méthode aux IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et ont confirmé le bénéfice de l'utilisation à long terme de cette thérapeutique.

## II. 1. 2. Limites des essais thérapeutiques

Le principal critère de jugement utilisé dans les essais thérapeutiques pour l'insuffisance cardiaque est la variation du taux de mortalité. La plupart des médicaments actuels ont démontré leur effet bénéfique sur le pronostic des insuffisants cardiaques (IEC, bêta-bloquants, spironolactone). Cependant, ces résultats peuvent être difficilement interprétables pour motiver un patient à prendre un traitement. Les patients comprendraient mieux l'expression de résultats en moyenne de durée de vie prolongée. Les essais sont souvent stoppés quand une partie des patients sont décédés et par conséquent la durée moyenne de vie prolongée ne peut être estimée avec précision. Ainsi l'étude CONSENSUS<sup>160</sup> est la première à avoir suivi les patients inclus jusqu'à leur décès (97.6% de données complètes) et ainsi à fournir le vrai bénéfice du traitement par énalapril. Ces résultats ont démontré, ce qui était déjà pressenti, que l'utilisation des IEC

dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est d'autant plus efficace qu'elle est maintenue pendant plusieurs années.

De plus, bien que beaucoup d'essais thérapeutiques soient publiés sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, ils ne représentent pas les patients insuffisants cardiaques de la pratique clinique. Les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont plus jeunes (la moyenne d'âge est proche de 60 ans), avec une plus forte proportion d'hommes (Tableau XV). La moyenne d'âge des patients des études épidémiologiques est de 74 ans<sup>133</sup>; l'augmentation de la proportion des patients âgés dans les pays industrialisés est un facteur majeur de l'augmentation du nombre de patients qui pourront présenter une insuffisance cardiaque. Les patients âgés ont plus souvent des pathologies concomitantes qui compliquent le diagnostic et le traitement. La pharmacocinétique et la clairance rénale étant altérées, les difficultés de compliance au traitement sont augmentées. Il est difficile d'extrapoler des résultats obtenus pour des patients jeunes à une population de sujets plus âgés. Cependant, les patients âgés avec une insuffisance cardiaque ont un plus mauvais pronostic et pourraient bénéficier plus rapidement du traitement que des patients plus jeunes.

Il est impossible de réaliser un essai thérapeutique par question posée (Quelle dose choisir ?, Que se passe-t-il chez les patients diabétiques ?...). Les raisons principales d'impossibilité de réaliser des essais thérapeutiques sont éthiques et pratiques. Il ne serait pas éthique, par exemple, d'évaluer dans un essai thérapeutique les effets du traitement diurétique, prescrit à la majorité des insuffisants cardiaques. De plus, pour répondre à certaines questions, la fréquence des événements étant trop faible, le nombre de sujets à inclure serait trop important ; exemple du faible nombre d'événements thromboemboliques chez les insuffisants cardiaques sévères.

## II. 2. Rôle et importance des études de population

### II. 2. 1. Description des caractéristiques d'une population en pratique clinique

Les caractéristiques des patients insuffisants cardiaques ne peuvent être issues des rapports basés sur des séries de patients sélectionnés à partir de centres spécialisés ou inclus dans des essais thérapeutiques randomisés. De tels patients ne représentent pas la population des insuffisants cardiaques à traiter. Des informations épidémiologiques peuvent être obtenues à partir d'enquêtes de population, de prescriptions médicamenteuses, de statistiques de mortalité nationale et de registres hospitaliers de morbidité et mortalité. Les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution, des différences dans la définition des cas et la méthode de sélection peuvent engendrer des disparités entre les résultats.

Les études de population fournissent des renseignements sur les caractéristiques générales des insuffisants cardiaques<sup>55</sup> :

- la majorité des cas d'insuffisance cardiaque surviennent après 70 ans ;
- l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tous les âges ;
- la maladie coronaire est l'étiologie la plus fréquente dans les pays développés souvent associée à une hypertension ;
- le pronostic est mauvais ;
- la plupart des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque sont les mêmes que les facteurs de risque des maladies des artères coronaires. Ceci souligne l'importance de la prévention démontrée dans l'étude HOPE<sup>168</sup>.

L'étude de Framingham<sup>88</sup> a mis en évidence un taux de mortalité stable sur une durée d'observation de 40 ans alors que les essais thérapeutiques ont montré une amélioration de la survie avec les traitements thérapeutiques utilisés. Ceci est probablement dû à la différence de période et de type de traitement et de sélection des patients dans les essais thérapeutiques. Les caractéristiques des populations ont changé au cours du temps et le pronostic peut s'être amélioré dans certaines catégories comme les hypertendus mais cette amélioration serait dissimulée par une évolution vers les patients à plus haut risque<sup>189</sup>. Ceci démontre la nécessité de réaliser toujours de nouvelles études de différents types.

Seule une expérience randomisée peut permettre, en toute rigueur, de conclure de manière formelle à la nature causale de la relation. Cependant, dans une enquête

d'observation, la réunion d'un ensemble d'éléments externes et internes à l'étude peut conduire à une très forte présomption de causalité.

La plupart des essais thérapeutiques incluent le plus souvent des patients âgés de moins de 80 ans et les études de population montrent que la majorité des patients ont plus de 70 ans (Tableau XIV et Tableau XVI). Bertram Pitt et son équipe ont réalisé le premier essai dans le traitement de l'insuffisance cardiaque incluant uniquement des sujets de plus de 65 ans (ELITE I<sup>141</sup> et II<sup>139</sup>). D'autre part, l'insuffisance rénale est un critère d'exclusion de la plupart des essais thérapeutiques. La mortalité est plus importante chez les patients avec une créatininémie élevée fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque chronique. Ainsi, les enquêtes de population sont utiles pour apprécier la pratique clinique sur le terrain.

Dans des pathologies complexes comme l'insuffisance cardiaque chronique où de nombreux facteurs interviennent, le projet EPICAL a démontré l'intérêt d'un tel type d'étude qui permet de décrire et d'identifier des déterminants importants pour l'amélioration de la prise en charge de ce type de patients. Les résultats ont confirmé la divergence entre la pratique clinique et les essais thérapeutiques. Ceci nous amène à suggérer l'utilité de nouvelles études concernant des sous-populations, par exemple les insuffisants rénaux ou les sujets âgés.

## II. 2. 2. Elaboration d'hypothèses

Les études de population sont utiles pour élaborer de nouvelles hypothèses ou confirmer de précédentes suppositions.

Nous citerons le programme EPICAL en exemple. Au vu des résultats concernant la prescription des IEC, un essai d'intervention a été mis en place dans les services de cardiologie ayant participé à l'étude EPICAL. Les objectifs principaux étaient d'élaborer des recommandations de pratique clinique, de mesurer les pratiques de prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque et, d'évaluer l'impact de ces recommandations au moyen d'un essai thérapeutique randomisé en cross-over. L'enquête des pratiques de prescription chez les patients insuffisants cardiaques systoliques âgés de moins de 75 ans a identifié l'âge supérieur à 60 ans, une fraction d'éjection élevée, un traitement par diurétique hypokaliémiant, et la prise de digitaliques comme facteurs liés à non instauration du traitement par IEC à l'admission. L'âge supérieur à 60 ans, une kaliémie basse, et l'absence de traitement digitalique étaient des facteurs de non prescription des doses cibles d'IEC<sup>178</sup>. Un essai thérapeutique est en cours dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact d'une information concernant les recommandations actuelles du

traitement de l'insuffisance cardiaque sur les pratiques de prescription des médecins en pratique clinique. Parallèlement, un réseau régional de prise en charge des insuffisants cardiaques a été créé.

L'exploitation des données EPICAL a permis l'élaboration d'un score pronostique pour évaluer le risque de décès en pratique clinique<sup>6</sup>. Ce score devra être validé par une étude prospective. L'influence de la qualité de vie sur le pronostic a été démontrée<sup>5</sup> ; les effets de l'état psychologique, notamment dépression et/ou stress, restent à évaluer dans le cadre d'un essai thérapeutique incluant des insuffisants cardiaques.

Ainsi, les études d'observation et les essais thérapeutiques apportent des informations complémentaires dans l'étude des pathologies : les études d'observation permettent d'appréhender l'adéquation de la prescription et de générer de nouvelles hypothèses qui peuvent être démontrées dans les essais thérapeutiques. Les essais thérapeutiques contrôlés, randomisés sont nécessaires préalablement à la diffusion de nouveaux médicaments. La généralisation des traitements ayant démontré leur efficacité dans les essais thérapeutiques pourra être appréciée dans les études d'observation.

Tableau XIV : Caractéristiques des patients inclus dans les essais thérapeutiques et les études d'observation

	Essais thérapeutiques	Etudes de population
Age	50-70 ans	>70 ans
Sexe	H>F	H=F
Diagnostic	ICC principalement	comorbidités fréquentes
Traitement	ICC	traitements concomitants
Compliance	optimale	variable

H= hommes, F= femmes, ICC = insuffisance cardiaque chronique

Tableau XIV : Fréquences de prescriptions (%) des médicaments cardio-vasculaires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des essais thérapeutiques

ESSAIS THERAPEUTIQUES	CONSENSUS <sup>165</sup>	SOLVD traitement <sup>173</sup>	SOLVD prévention <sup>174</sup>	Xamotérol <sup>176</sup>	CIBIS I <sup>133*</sup>	CIBIS II <sup>32*</sup>	RALES <sup>171*</sup>	DIG <sup>166*</sup>	ELITE <sup>141*</sup>	FIRST <sup>28*</sup>
molécule étudiée	énalapril	énalapril	énalapril	xamotérol	carvédilol	carvédilol	spironolactone	digoxine	losartan	époprosténoï
nombre de patients	253	2569	4228	516	641	2647	1663	6800	722>65ans	471
classification NYHA	IV	86% II/III	I/II	III/IV	95% III	III/IV	98% III/IV	85% II/III	98% II/III	III/IV
moyenne d'âge (années)	70	61	59	62	60	61	65	63	74	65
année publication	1987	1991	1992	1990	1994	1999	1999	1997	1997	1997
période d'inclusion	1986	1986-1989	1986-1989	1987-1989	1989-1992	1995-1998	1995-1996	1991-93	1994-1995	
IEC	/	/	/	99	90	96	94	95	/	84
au moins un diurétique	/	85	16	/	100	99	100	82	74	98
furosémide	98	/	/	84	/	/	/	/	/	/
spironolactone	53	9	4	25	/	/	/	/	/	/
supplément potassique	/	50	6	/	/	/	28	/	25	/
digitaliques	92	67	/	46	56	52	74	44	56	90
digoxine	/	/	12	/	/	/	/	/	/	/
dérivés nitrés	46	42	30	42	41	58	/	42	53	22
autres vasodilatateurs	8	15	/	/	/	/	/	/	/	/
antiplaquettaires	/	33	54	/	25	41	/	/	/	25
aspirine	/	/	/	/	/	/	36	/	48	/
anticoagulants oraux	34	16	12	/	40	31	/	/	18	/
inhibiteurs calciques	/	31	35	13	8	/	/	/	51	/
bêta bloquants	3	7	24	/	/	/	10	/	16	39
antiarythmiques (amiodarone)	15	22	15	14	26	15	/	/	11	31

IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion \* études avec sélection ou incitation au traitement optimal par diurétiques, IEC et/ou digitaliques

Tableau XVI : Fréquences de prescriptions (%) des médicaments cardio-vasculaires dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des études d'observation

ETUDES D'OBSERVATION	OSCUR <sup>19</sup>		France <sup>46</sup>	SPICE <sup>17</sup>	EPICAL <sup>190</sup>	Canada <sup>111</sup>	SEOSI <sup>172</sup>	Boston et Los Angeles <sup>156</sup>			Minnesota <sup>116</sup>	Chicago <sup>113</sup>		NETWORK <sup>162</sup>
	Italie			EU et AN	France		Italie							Canada
nombre de patients	749		1058	9850	499	566	3921	737			216	612		4606
classification NYHA	I/IV		I/IV	72% II/III	III/IV	73% II/III	80% II/III	en attente de greffe			II/IV	145 IC avec DS 434 avec un traitement		
moyenne d'âge (années)	76		76	66	65*	66	67	52			77	73		74
année publication	2001		2000	1999	1999	1999	1997	1995			1998	1997		1996
période d'inclusion	1998		1997	1996-1997	1994	1989-1995	1994	1986-1993			1991	1986-87	1992-93	1992-1993
	I n=548	C n=148			n=417			86/88	89/90	91/93		IC DS	IC DS	
IEC	74 <sup>§</sup>	100 <sup>§</sup>	65	80 <sup>†</sup>	75	83 <sup>#</sup>	63	46	57	86	44	33	46	53
au moins un diurétique	/	/	91	78	97	/	76	/	/	/	82	43	71	83
furosémide	/	/	/	/	90	/	/	/	/	/	/	/	/	/
spironolactone	6	35	/	10	5	/	/	/	/	/	/	/	/	/
supplément potassique	/	/	/	66	41	/	/	/	/	/	38	/	/	40
digitaliques	/	/	37	/	50	58	62	39	70	72	/	76	53	45
digoxine	65	70	/	59	48	/	40	68	64	77	/	84	72	/
dérivés nitrés	/	/	45	40	41	47	/	42	39	19	/	/	/	49
antiplaquettaires	/	/	/	51	32	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Aspirine	/	/	/	/	31	59	31	/	/	/	/	10	35	35
anticoagulants oraux	28	44	37	32	28	37	21	24	36	42	12	10	48	17
inhibiteurs calciques	/	/	18	15	13	16	19	/	/	/	20	21	28	20
bêta bloquants	4	41	9	26	5	26	6	/	/	/	11	18	12	
bêta bloquants												4	9	15
antiarythmiques												3	7	
antiarythmiques	6	16	31	16	3	6	18	10	49	53	/	/	/	/

EU= Europe, AN = Amérique du Nord (USA et Canada), IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion, DS = dysfonction systolique, IC= insuffisance cardiaque, I= spécialistes en médecine interne et C= cardiologues ; \*patients inclus âgés de 15 à 80 ans ; #recrutement : clinique spécialisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, †biais probable de sélection des patients, §patients sans contre-indications

### **III. PISTES AFIN D'OPTIMISER LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

#### **III. 1. Appliquer les résultats des études publiées**

##### **III. 1. 1. Maîtriser les difficultés d'application des résultats publiés**

De la recherche fondamentale au cabinet d'un médecin prescripteur, un long chemin est parfois nécessaire à la transmission d'une information efficace dans le cadre du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, même dans le cadre d'un fonctionnement idéal, cette transmission de savoir comporte de nombreux pièges liés à la qualité, à l'exhaustivité, à la compréhension du sujet et à l'interprétation de l'information. Les données publiées sont parfois multiples et contradictoires. Seules les études d'intervention prospectives, randomisées versus placebo en double aveugle permettent d'obtenir les certitudes de la médecine basée sur des évidences dont l'objectif est d'adopter une pratique médicale en adéquation avec l'état actuel des connaissances. Cependant, de tels essais ne sont pas toujours possibles. De plus, le manque de définition standard de l'insuffisance cardiaque rend difficile la comparaison des données publiées disponibles. Chaque thérapeute doit prendre une décision face à un patient qui ne correspond pas forcément aux critères des études publiées. Il doit avoir la volonté de faire évoluer ses pratiques.

Depuis les années 1980, les IEC ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (études CONSENSUS, TRACE, AIRE) et pourtant, environ 15 ans après, les enquêtes d'observation démontrent une sous-prescription des IEC et, le plus souvent, à des doses plus faibles que celles recommandées. Le même phénomène se reproduit actuellement avec les bêta-bloquants. Aussi, un effort devrait permettre une application plus rapide des avancées de la recherche.

Les recommandations officielles du traitement de l'insuffisance cardiaque devraient être plus suivies par tous les médecins prenant en charge des patients insuffisants cardiaques. Stevenson et son équipe<sup>156</sup> ont suivi 737 patients en attente de greffe (âge moyen de 52 ans) entre 1986 et 1993 et ont démontré que les changements de thérapeutiques, notamment l'arrivée des IEC, ont entraîné une diminution de la mortalité à un an et de la mort subite. McDermott<sup>113</sup> a également mis en évidence des changements significatifs des fréquences de prescription dans un hôpital universitaire entre 2 périodes : 1986-1987 et 1992-1993 (Tableau XVI). Aucun effet sur la mortalité n'a été démontré et le taux de réhospitalisation était significativement plus élevé pour les patients de la période 1992-1993. Plus de 45% de ces patients bénéficiaient d'IEC

(vs 33% en 1986-87  $p < 0.01$ ) même si la moyenne des doses prescrites restait inférieure aux doses cibles des essais thérapeutiques. La différence de prescription des IEC est encore plus évidente chez les patients avec une dysfonction systolique (71% vs 43%  $p < 0.01$ ).

La comparaison des différentes études a pu montrer un changement dans les habitudes de prescription en fonction des grands essais cliniques publiés. Cependant, la prescription à tous les patients apparaît uniquement dans des conditions optimales de prise en charge.

### III. 1. 2. Communiquer et informer

Les congrès et symposiums constituent un moyen d'accéder à l'information rapidement et des sessions sont organisées dont l'objectif est de conseiller et d'aider tous les médecins dans l'application des résultats des essais communiqués.

Des guides de pratique clinique (« Guidelines ») sont régulièrement publiés pour informer toute la communauté des médecins de l'intérêt de nouvelles thérapeutiques et de leurs modalités d'administration et pour aider les médecins à interpréter les résultats des essais cliniques. Ces guides doivent être le plus proche possible de la pratique clinique et proposer une ligne de conduite claire pour augmenter les chances de leur application. Une étude canadienne<sup>86</sup> a démontré l'importance de certains points pour améliorer la confiance accordée par les médecins et l'application des guides de pratique clinique :

- l'implication dans la diffusion d'une autorité très forte reconnue par plusieurs organisations représentatives
- la forme de présentation joue un rôle important : fiches, courtes brochures sont attendues et préférées par les médecins

Des disparités existent entre les pays liés aux différences de moyens sanitaires et habitudes concernant l'emploi de certains médicaments. Aussi, les guides de pratique clinique, pouvant être modulés en fonction des exigences locales, présentent l'avantage de synthétiser les dernières avancées de la recherche et de recenser tous les aspects du traitement (prévention, hygiène de vie, compliance au traitement...).

La société européenne de cardiologie a récemment mis à jour les « Guidelines » pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique<sup>161</sup> en précisant, dès l'introduction, que ces recommandations peuvent être adaptées en fonction des réglementations locales.

### III. 1. 3. Appliquer

Les IEC ont aujourd'hui démontré leur efficacité à tous les stades d'insuffisance cardiaque mais aussi en post-infarctus avant le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Des guides de pratique clinique nationaux, européens et internationaux ont été publiés. En pratique clinique, il a été démontré que les patients insuffisants cardiaques sont mieux pris en charge et reçoivent désormais plus d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion aux doses recommandées<sup>34,37,113</sup>.

Les médecins généralistes traitent beaucoup de patients insuffisants cardiaques avec des caractéristiques très diverses et sont souvent confrontés à la non applicabilité des résultats des essais thérapeutiques à leur cas particulier. Afin d'aider les médecins généralistes à appliquer les résultats de la recherche à leur pratique quotidienne, des guides spécifiques ou une formation seraient utiles<sup>68,150</sup>. Des essais thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque qui impliquent plus de médecins généralistes sont nécessaires afin d'étudier « le monde réel ». Ceci a été considéré jusque maintenant comme complexe. Un des moyens identifié serait la mise en place de réseaux régionaux, nationaux ou même européens qui augmenterait la diversité des patients étudiés<sup>179</sup>. Le système anglophone montre que les réseaux peuvent travailler avec de multiples partenaires au niveau local : médecins généralistes, psychologues, services sociaux, visiteurs médicaux, infirmières<sup>180</sup>.

La prévention reste indispensable à l'amélioration d'un syndrome telle que l'insuffisance cardiaque. Par exemple, l'étude HOPE est un essai thérapeutique international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, qui a permis de suivre 9541 patients pendant 4 à 6 ans dans 267 hôpitaux pour un total de 19 pays. L'objectif était d'étudier dans un grand essai thérapeutique les effets de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, le ramipril et de la vitamine E sur la réduction du risque de décès pour maladies cardiaques chez des patients à haut risque cardio-vasculaire. L'efficacité du ramipril sur le risque de décès pour cause cardio-vasculaire est incontestable ; le ramipril diminuait non seulement le risque de décès de 22% pour cause cardio-vasculaire mais aussi les procédures de revascularisation de 15% et le nombre de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque de 16%. Les bénéfices apportés par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion étaient indépendants de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'une hypertension et d'une maladie coronaire artérielle. Dans ces conditions, une large utilisation du ramipril pourrait prévenir la survenue de presque un million d'événements cardio-vasculaires dans le monde entier et réduire le nombre de traitements coûteux.

### III. 2. Réaliser de nouvelles études épidémiologiques et essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques réalisés depuis une vingtaine d'années ont apporté, en plus des résultats concernant l'effet des médicaments étudiés, des informations sur les protocoles et la conduite des essais thérapeutiques. D'autres essais permettront d'améliorer le traitement de cette pathologie. Plusieurs pistes sont possibles pour organiser de nouveaux essais thérapeutiques

#### III. 2. 1. Etendre les résultats des essais à d'autres populations : cibler des sous-groupes de patients

Des essais thérapeutiques concernant spécifiquement des personnes âgées, des insuffisants rénaux et des insuffisants cardiaques sévères devraient être mis en place étant donné que ces patients sont souvent exclus des essais et que l'association de ces 3 caractéristiques est fréquente. Dans l'étude EPICAL, plus de 40% des patients avaient plus de 70 ans et 40% des insuffisants rénaux avaient plus de 70 ans.

L'insuffisance cardiaque des personnes âgées est grave et se présente sous deux formes avec fonction systolique altérée (environ 60%) et une partie non négligeable à fonction systolique conservée. Les patients âgés de plus de 80 ans sont le plus souvent exclus des essais thérapeutiques alors que l'incidence de la pathologie est très importante à cet âge. De plus, l'âge avancé est fréquemment associé à une insuffisance rénale et les essais thérapeutiques excluent le plus souvent les patients avec une créatininémie élevée (Tableau XVII).

Le critère de jugement des essais thérapeutiques est le plus souvent la mortalité ; la qualité de vie est négligée alors que chez les patients âgés l'amélioration des symptômes peut s'avérer plus importante que l'allongement de la durée de vie.

Dans notre étude, 10% des patients avaient une insuffisance rénale. Les facteurs indépendants associés à l'insuffisance rénale étaient le diabète (29% vs 9%  $p=0.0004$ ), les hypertendus (15% vs 7%  $p=0.01$ ) et les hommes (12% vs 7%  $p=0.01$ ).

Le rapport bénéfice/risque des médicaments chez les patients avec une insuffisance rénale n'a pas été clairement établi. L'âge élevé et la prescription de diurétiques étaient associés à l'insuffisance rénale dans l'étude SOLVD traitement<sup>101</sup>. De plus, l'insuffisance rénale était associée à une augmentation du risque de mortalité des insuffisants cardiaques dans l'essai SOLVD prévention<sup>66</sup>. Des thérapeutiques qui

pourraient améliorer la progression de l'insuffisance rénale seraient également bénéfiques en terme de survie pour les insuffisants cardiaques. De nouvelles études permettraient de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques conduisant à une insuffisance rénale et de comprendre les mécanismes d'interaction coeur/rein.

Peu d'essais concernent uniquement les insuffisants cardiaques sévères (CONSENSUS, FIRST et COPERNICUS) ; en général peu d'insuffisants cardiaques en classe IV de la NYHA sont inclus : seulement 2,9% dans US Carvedilol Heart Failure study<sup>127</sup>, 3.5% dans le Second Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT-II<sup>49</sup>), 1.7% dans the Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD<sup>173</sup>) et 2% dans l'essai DIG<sup>166</sup>. Cependant, les essais récents sur les bêta-bloquants ont inclus des patients de classe NYHA IV : 25% avec le xamotérol<sup>176</sup>, 41% dans l'essai australien avec le carvedilol<sup>14</sup>, 17% dans l'essai the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II<sup>32</sup>) et 100% dans l'essai Carvedilol ProspEctive RaNdomised CUmulative Survival trial (COPERNICUS<sup>123</sup>).

La proportion de femmes incluses dans les essais thérapeutiques (de 20 à 30 %) est inférieure à la pratique clinique (plus de 50%).

Le pourcentage élevé d'insuffisants cardiaques avec une fonction systolique préservée (environ 1 sur 2) nécessitent des études spécifiques.

Tableau XVII : Insuffisance rénale, âge et sexe dans les essais thérapeutiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

	CONSENSUS énalapril	SOLVD énalapril	ELITE II losartan (inclusion si ≥ 65 ans)	ATLAS lisinopril
nombre de patients inclus	253	2569	3152	3164
âge moyen (années)	70	61	72	64
hommes (%)	70	80	65	79
NHYA	IV	I-IV (90% II/III)	II-IV (95% II/III)	II-IV
suivi moyen (mois)	6	42	12	46
exclusion si créatininémie (µmol/l)	>300	>177	>221	>221
(mg/dl)	3.4	2.0	2.5	2.5

### III. 2. 2. Autres pistes

Chaque classe pharmacologique traditionnelle est source de nouvelles pistes de recherche; par exemple, parallèlement aux IEC, d'autres vasodilatateurs ont été étudiés comme les inhibiteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs calciques. Par ailleurs, les diurétiques, médicaments les plus prescrits, ont fait l'objet de peu de recherches. De futurs essais thérapeutiques devraient définir le rôle de chaque diurétique, à différentes doses et en association avec d'autres classes de diurétiques.

Les études ELITE ont démontré l'importance de la méthodologie des essais thérapeutiques. En effet, l'étude ELITE I<sup>141</sup> réalisée sur peu de patients avec un suivi de 1 an et dont le critère de jugement principal n'était pas la mortalité avait démontré une diminution de mortalité dans le groupe losartan par rapport au groupe captopril. Afin de vérifier ces résultats, une nouvelle étude a été mise en place (ELITE II) qui a inclus 3152 patients et qui n'a pas mis en évidence de différence en terme de diminution de mortalité entre les 2 groupes de traitement<sup>139</sup>. Ceci amène à la prudence d'interprétation des résultats lorsque des études sont réalisées avec peu de patient pendant une courte durée. Un autre exemple a permis une belle démonstration d'efficacité : l'étude CIBIS I<sup>33</sup> montrait une amélioration des paramètres fonctionnels et la diminution du nombre d'hospitalisations tandis que l'étude CIBIS II<sup>164</sup> réalisée sur un plus grand nombre de patients a été arrêtée prématurément en raison du bénéfice clinique obtenu pour le groupe traité avec le bisoprolol (diminution du taux de mortalité de 30%).

Les études de population réalisées à ce jour nous ont permis de cerner les caractéristiques du syndrome d'insuffisance cardiaque<sup>55</sup>. Elles ont donné des informations sur le pronostic et la morbidité des patients pour une cohorte et une période donnée. La répétition de ce type d'étude au cours du temps permet de suivre l'évolution de l'épidémie. D'autres études de population sont nécessaires pour évaluer l'impact des programmes de prévention et du management moderne sur le pronostic et pour déterminer le système de soins le plus efficace pour soigner ces patients. Enfin, la majorité des études épidémiologiques disponibles à ce jour sont issues de données collectées rétrospectivement à partir de fichiers hospitaliers et peu d'observations sont basées sur des populations. Comme le traitement de l'insuffisance cardiaque a progressé, les patients peuvent être moins souvent hospitalisés par la mise en place d'une prise en charge ambulatoire adéquate. De plus, les patients insuffisants cardiaques sont âgés, vivent souvent dans des institutions médicalisées et sont

régulièrement suivis et par conséquent, moins hospitalisés. Une tendance à la stabilisation des hospitalisations a été observée en Ecosse au cours de la dernière décennie<sup>157</sup>. Les connaissances épidémiologiques devraient être étendues à l'ensemble des insuffisants cardiaques. Les résultats de l'enquête EUROHEART<sup>38</sup> en cours permettront d'obtenir pour la première fois des données descriptives sur la prise en charge d'un échantillon européen d'insuffisants cardiaques.

L'insuffisance cardiaque bénéficie du développement de la thérapie génique et des nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline, du Tumor Necrosis Factor) sont explorées, d'autres essais seront nécessaires avant une large utilisation chez l'homme.

### **III. 3. Optimiser les ressources disponibles localement**

Etant donné que le coût de l'épidémie « insuffisance cardiaque » augmente, il est indispensable d'améliorer la prise en charge des patients. Par manque de données, il est difficile aujourd'hui de déterminer le « meilleur » système à mettre en place. Le nombre de patients à prendre en charge est important et la complexité et l'intensité des traitements sont indiscutables. Comme le souligne Uretsky<sup>182</sup>, la première étape est d'améliorer l'information des patients et de leurs familles en augmentant la communication avec les médecins et le personnel soignant. D'autre part, une vraie équipe doit se mettre en place pour coordonner au mieux l'action des médecins généralistes, cardiologues, autres médecins, infirmières, services sociaux et payeurs.

#### **III. 3. 1. Les systèmes de soins**

L'organisation des soins divergent selon les pays et le développement de nouvelles stratégies doit tenir compte de ces spécificités locales. En France, par exemple, le système de sécurité social et de mutuelle complémentaire permet de couvrir la totalité des dépenses de santé pour la quasi-totalité des français. De plus, chaque patient est libre de consulter le médecin de son choix dans une structure privée ou publique. En général, les patients avec une insuffisance cardiaque modérée ont tendance à aller consulter leur médecin généraliste plutôt qu'un spécialiste. Dans la majorité des cas, le généraliste conseille au patient de prendre un cardiologue avec lequel il suivra la pathologie. Les patients avec une insuffisance cardiaque sévère sont majoritairement

suivis par un cardiologue et facilement hospitalisés. La prise de conscience de l'importance du problème de prise en charge des insuffisants cardiaques par les médecins et les autorités sanitaires est récente.

L'objectif principal est désormais de diminuer les coûts tout en améliorant la prise en charge et la qualité de vie des patients. La moyenne d'âge des patients hospitalisés avec une insuffisance cardiaque en France est de 75 ans. La plupart ont des comorbidités (cancer, anémie, diabète, maladies rénale ou pulmonaire) qui compliquent leur traitement et la durée d'hospitalisation (moyenne de 11 jours à 26 jours selon la gravité)<sup>21,58,186,46</sup>. En France, les insuffisants cardiaques sont plus facilement hospitalisés que dans d'autres pays d'Europe<sup>45</sup>. Dans un cadre régional décentralisé, au contact des nouvelles « tutelles » (Agence Régionale d'hospitalisation, Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie), une réflexion doit être menée pour définir des nouveaux référentiels médicaux et organisationnels de prise en charge des insuffisants cardiaques. L'hospitalisation à domicile de plus en plus courante pour diverses pathologies, et déjà testée dans plusieurs pays (Etats-Unis, Suède, Australie et Pays-Bas), pourrait être développée pour l'insuffisance cardiaque en France.

Une certaine hétérogénéité distingue les systèmes de soins des pays industrialisés et la situation idéale serait d'améliorer la prise en charge des insuffisants cardiaques en développant la solution la plus efficace. Dans plusieurs pays le débat entre l'augmentation de la prise en charge par les généralistes et le développement de centres spécialisés reste non tranché. Face à la multiplication du nombre de classes pharmacologiques disponibles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, il est nécessaire de revoir l'ensemble du schéma thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. Il paraît en effet peu réaliste d'envisager la prescription de 7 à 8 classes thérapeutiques différentes chez un même patient. De plus, la fréquence de plus en plus grande de patients âgés en insuffisance cardiaque sévère nécessitant des hospitalisations répétées pose des problèmes économiques et éthiques. Une approche thérapeutique individuelle basée sur l'étiologie et d'autres critères comme par exemple les taux plasmatiques de médicaments ou les taux de neurohormones pourrait constituer un progrès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

### III. 3. 2. Mise en place de structures de soins spécifiques

La majorité des structures de soins actuelles ont un caractère essentiellement curatif, sont centrées sur l'hôpital et pourraient être inappropriées pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque évolue par poussées et détériore progressivement, voire rapidement, la performance ventriculaire. La fréquence et la sévérité des épisodes délétères augmentent avec le temps. Ceci souligne l'importance de la surveillance du syndrome et de l'identification par le médecin généraliste ou spécialiste des principales causes de poussées d'insuffisance cardiaque (infections, troubles du rythme, stress, interventions chirurgicales...). Le diagnostic en pratique clinique est difficile, des examens complémentaires spécifiques étant nécessaires (échocardiographie, angiographie...). Le patient typique a plus de 70 ans, avec des comorbidités et un diagnostic rendu difficile par la moindre spécificité des signes cliniques connus. La pharmacocinétique et la clairance rénale sont altérées et la polymédication accroît les difficultés de compliance (Tableau XVIII). L'insuffisance cardiaque représente un enjeu socio-économique majeur par le coût de la prise en charge et du retentissement sur la vie sociale des patients. Le vieillissement de la population mais aussi l'utilisation non optimale des thérapeutiques efficaces peuvent être à l'origine de la forte proportion de patients âgés et malades. Ainsi des centres de soins spécialisés pourraient améliorer la prise en charge des patients<sup>111</sup>.

Tableau XVIII : Difficultés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées

Étapes	Particularités à prendre en compte
Diagnostic	Signes et symptômes spécifiques moins évidents Comorbidités fréquentes Interaction entre plusieurs étiologies Dysfonction diastolique plus fréquente
Mise en place du traitement	Pharmacocinétique modifiée, fonction rénale altérée Priorité = amélioration des symptômes
Suivi et compliance	Polymédication Facteurs émotionnels, perte de mémoire

Certains pays ont développé des structures de soins spécifiques pour traiter les patients insuffisants cardiaques qui paraissent efficaces. Plusieurs études d'intervention réalisées à l'hôpital ont démontré une amélioration de la compliance, une diminution du taux de réhospitalisations, et une diminution des coûts dans le groupe bénéficiant d'une formation et d'un suivi particulier<sup>43,76,147</sup>. L'intervention comportait les éléments suivants : information précise du patient et de sa famille sur les caractéristiques de sa maladie, consultations diététique et sociale, revue du traitement en cours pour un réajustement éventuel, et un suivi intensif par visites à domicile et contacts téléphoniques.

Les patients et leurs familles devraient être mieux informés, un site internet pourrait aider à la formation des personnes concernées (plusieurs sites ont déjà été développés aux Etats-Unis). Les infirmières pourraient participer plus activement au traitement de l'insuffisance cardiaque en améliorant la compliance et en participant au développement de l'hospitalisation à domicile.

Une solution à ce problème pourrait consister en la mise en place de structures spécialisées supervisées par un cardiologue assisté d'autres intervenants maîtrisant les dernières recommandations officielles et la littérature récente (Figure 9).

Chaque unité spécialisée pourrait s'adapter en fonction des données épidémiologiques et des impératifs de coûts locaux. Un programme basé sur le partage des tâches devrait être conçu et accepté par les différents intervenants. Ceux-ci devraient définir la distribution des responsabilités, les lignes directrices du diagnostic, du traitement et de la formation des patients. Le soutien psychologique à long terme est important. Le rôle des infirmières devrait être majeur ; elles se chargeraient de l'information des patients sur les signes de leur pathologie et sur la nécessité de prendre le traitement conformément aux prescriptions mais aussi de planifier le suivi des patients à long terme.

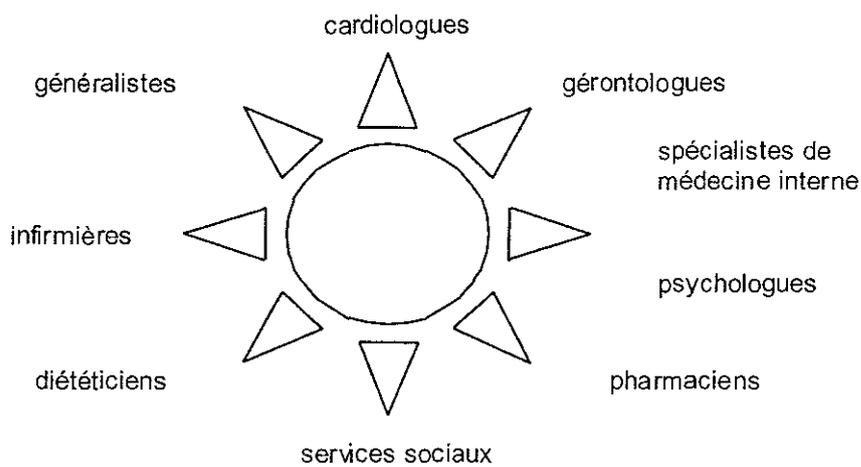
Par exemple, plusieurs stratégies sont possibles pour aider à l'extension de l'utilisation des IEC dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, par exemple :

- uniformiser le diagnostic de dysfonction ventriculaire
- informer les patients et leur entourage de l'intérêt des IEC
- initier et assurer la bonne compliance au traitement
- améliorer la prévention
- ajouter des traitements efficaces : bêta bloquants et spironolactone

- optimiser les doses
- tenir compte des avancées de la recherche

Ainsi, la prise en charge des insuffisants cardiaques devrait devenir, de plus en plus individualisée ou ciblée pour des sous-populations particulières, nécessitant un effort de la part de la communauté médicale.

Figure 9 : Les différents intervenants possibles d'une unité spécialisée dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques



## CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque, un syndrome coûteux, complexe et évolutif, reste aujourd'hui un grave problème de santé publique malgré les progrès thérapeutiques réalisés.

Le concept du traitement de l'insuffisance cardiaque a considérablement changé au cours des 30 dernières années. Entre 1950 et 1960, les digitaliques et les diurétiques étaient utilisés pour diminuer les symptômes comme la dyspnée ou les oedèmes. Puis, dans les années 1970 les vasodilatateurs ont été largement prescrits afin de diminuer la post-charge conséquence de la réduction du débit cardiaque. Avec la démonstration de l'efficacité incontestable des IEC, une ère plus physiologique commença avec comme objectif de préserver le myocarde. De plus, aujourd'hui, les bêta bloquants ont démontré leur efficacité en association avec le traitement habituel de l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque se développe chez des patients de plus en plus âgés, comme si les progrès réalisés dans la prise en charge des autres pathologies cardio-vasculaires (hypertension artérielle, infarctus du myocarde), contribuaient à faire apparaître quelques années plus tard une insuffisance cardiaque. Les objectifs principaux du traitement sont de diminuer les symptômes, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. Même si le traitement de l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de recherches remarquables par leur qualité et leur quantité, des incertitudes persistent. Ainsi, les patients inclus dans les essais thérapeutiques essentiellement des hommes d'âge moyen ne sont pas forcément représentatifs des insuffisants cardiaques de la population générale.

L'étude EPICAL d'observation prospective a recensé les patients insuffisants cardiaques sévères d'une région et reste, à notre connaissance unique à ce jour. Nous avons identifié les déterminants de la non prescription ou de l'utilisation de doses non optimales des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et avons souligné un manque d'adéquation entre les preuves scientifiques et la mise en application en pratique clinique même pour les cas les plus sévères. Nous avons spécifié des médicaments cardio-vasculaires qui étaient associés à un effet bénéfique sur la mortalité (aspirine, anticoagulants oraux, bêta-bloquants et hypolipémiants). Ces résultats suggèrent de nouveaux protocoles d'essais thérapeutiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque concernant ces médicaments et incitent à réaliser des études randomisées avec des sous-groupes de population (insuffisants rénaux, patients âgés, insuffisants cardiaques avec une fonction systolique préservée). Il serait très utile d'évaluer les

thérapeutiques médicamenteuses dans le traitement de l'insuffisance cardiaque quelque soit l'âge, le sexe ou la fraction d'éjection.

Le défi reste de fournir le traitement optimal des patients en prenant en compte la réalité épidémiologique du problème et le besoin d'une application efficace dans un cadre de ressources limitées. Ce syndrome nécessite une prise en charge globale où tous les acteurs du système de santé joueraient un rôle important. Les cardiologues traitent les patients les plus sévères et appliquent mieux les recommandations officielles que les autres médecins. Les médecins généralistes restent assez démunis dans leur pratique quotidienne face à de multiples informations publiées et pas forcément applicables au patient à traiter. Des infirmières, psychologues, spécialistes pourraient participer plus activement à la prise en charge de ces patients. La création de structures spécialisées et de réseaux de médecins dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pourrait améliorer la qualité de vie, la compliance et la survie de ces patients tout en respectant le principe de limitation des coûts. Des disparités existent entre les différents systèmes de soins mais des solutions sont adaptables en fonction des exigences locales. La prise en charge thérapeutique des insuffisants cardiaques doit être individualisée en extrapolant les données de la recherche et des essais cliniques combinés avec l'expérience médicale.

L'insuffisance cardiaque constitue un enjeu socio-économique majeur par le coût de la prise en charge et du retentissement sur la vie sociale des patients. La vigilance reste d'actualité et des progrès sont encore nécessaires afin de limiter cette épidémie moderne et constante. Des réflexions globales avec tous les acteurs de santé devraient rapidement améliorer la prise en charge des insuffisants cardiaques tout en limitant les coûts.

## BIBLIOGRAPHIE



1. Dictionnaire Vidal. Les Editions du Vidal. 1995.
2. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
3. ACC/AHA Task force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
4. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:419-25.
5. Alla F, Briançon S, Guillemin F, Juillière Y, Zannad F. Self-rating of quality of life provides additional prognosis information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Fail* 2001;(in press).
6. Alla F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot J, Zannad F et al. Differential clinical prognostic classification on dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139:895-904.
7. Alla F, Virion JM, Juillière Y, Briançon S, Zannad F. Long term, 5 year-survival and prognostic, factors in patients hospitalized with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2001;[abstract].
8. Ambrosini E, Borghi C, Magnani B. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
9. Anguita M, Arizon JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged <65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:413-7.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
11. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged >62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72:846-8.
12. Auerbach AD, Hamel MB, Califf RM, Davis RB, Wenger NS, Desbiens N et al. Patient characteristics associated with care by a cardiologist among adults hospitalized with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2119-25.
13. Auerbach AD, Hamel MB, Davis RB, Connors Jr AF, Regueiro C, Desbiens N et al. Resource use and survival of patients hospitalized with congestive heart failure: differences in care by specialty of the attending physician. *Arch Intern Med* 2000;132:191-200.
14. Australia / New Zealand heart failure research collaborative group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.

15. Baker DW, Konstam MA, Bottorf M, Pitt B. Management of heart failure I. Pharmacologic treatment review. *JAMA* 1994;272:1361-6.
16. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1614-8.
17. Bart BA, Ertl G, Held P, Kuchs J, Maggioni AP, McMurray J et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) registry. *Eur Heart J* 1999;20:1182-90.
18. Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, O'Connor CM. Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;79:1118-20.
19. Bellotti P, Badano LP, Acquareone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni AP et al. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure: the OSCUR study. Outcome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J* 2001;22:596-604.
20. Bigger JT. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:28-35.
21. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation* 1999;100:280-6.
22. Bounhoure JP, Galinier M. Le traitement de l'insuffisance cardiaque. *La presse Médicale* 1996;25:1076-82.
23. Bounhoure JP, Galinier M, et Pathak A. Traitements anticoagulants et insuffisance cardiaque. *Arch Mal Coeur* 2000;93 (II):29-32.
24. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:14A-9A.
25. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7.
26. Briançon S, Alla F, Mejat E, Guillemin F, Villemot JP, Mertes PM et al. Mesure de l'incapacité fonctionnelle et de la qualité de vie dans l'insuffisance cardiaque : adaptation transculturelle et validation des questionnaires de Goldman, du Minnesota et de Duke. *Arch Mal Coeur Vaisseaux* 1997;135:S204-S215.
27. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1994;10:543-7.
28. Califf RM, Adams KF, McKenna W, Gheorghide M, Uretsky B, McNulty SE et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Fiolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
29. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, Larizza C, Marioni R, D'Armini A et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:756-65.
30. Channer KS, McLean KA, Lawson-Mathew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure. A randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-50.

31. Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987;7:1346-58.
32. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
33. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 1994;90:1765-73.
34. Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994;71:584-7.
35. Cleland JGF. Improving of patients outcomes in heart failure: evidence and barriers. *Heart Failure* 2000;84(Suppl 1):i8-i10.
36. Cleland JGF, Bristow MR, Erdmann E, Remmes WJ, Swedberg K, and Waagstein F. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996;17:1629-39.
37. Cleland JGF, Swedberg K, Poole-Wilson PA. Successes and failures of current treatment of heart failure. *Lancet* 1998;352(Suppl):19-28.
38. Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aguilar J, Dietz R, Follath F et al. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur J Heart Fail* 2000;2:123-32.
39. Cleland J. Sreening for left ventricular dysfunction and chronic heart failure: should it be done and if so, how? *Dis Management Health Outcomes* 1997;1:169-84.
40. Cleland J, McGowan J, Clarke A, Freemantle N. The evidence for beta-blockers in heart failure. *BMJ* 1999;318:824-5.
41. Cleland J, Bulpitt CJ, Falk RH, Findlay IN, Oakley CM, Murray G et al. Is aspirin is safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995;74:215-9.
42. Cline C, Broms K, Willenheimer R, Israelsson B, Erhardt L. Hospitalization and health care costs due to congestive heart failure in the elderly. *Am J Ger Cardiol* 1996;5:10-23.
43. Cline CMJ, Israelsson BYA, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart* 1998;80:442-6.
44. Cody RJ. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:165A-71A.
45. Cohen-Solal A, Bouhour JB, Thebaut JF. The management of patients with heart failure in France. *Eur J Heart Fail* 2000;2:223-6.
46. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, and Hanania G, for the Myocardiopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology tNCoGHCatFGS. A national survey of heart failure in French hospitals. *Eur Heart J* 2000;21:763-9.
47. Cohn J. The management of heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:490-8.
48. Cohn J, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.

49. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazin-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
50. Cohn J, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A.
51. Cohn J, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor beta blocker, on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1999;5:155-60.
52. Cohn J, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman W, Loeb H et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *Circulation* 1997;96:856-63.
53. Cowburn P, Cleland J, Coats A, and Komadja M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
54. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 2001;20:421-8.
55. Cowie MR. Annotated references in epidemiology. *Eur J Heart Fail* 1999;1:101-7.
56. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
57. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG., Suresh V, Poole-Wilson PA et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
58. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972;34:187-202.
59. Dargie HJ, Cleland JGF, Leckie BJ, Inglis CG, East BW, Ford I. Relation of arrhythmias and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75:98-107.
60. Delahaye F, de Gevigney G, Gaillard S, et Cheneau E. Epidémiologie et impact économique de l'insuffisance cardiaque en France. *Arch Mal Coeur* 1998;91:1307-14.
61. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilli-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6.
62. DiBianco R. The changing syndrome of heart failure: an annotated review as we approach the 21st century. *Journal of Hypertension* 1994;12(suppl 4):S73-S87.
63. Dixon WJ. *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley,CA: University of California Press, 1992.
64. Doughty R, Yee T, Sharpe N. Hospital admissions and death due to congestive heart failure in New Zealand, 1988-91. *NZ Med J* 1995;108:473-5.
65. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994;344:493-8.

66. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson L. The prognosis implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-9.
67. Dunkman W, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farell L, Cohn J. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87 (suppl I):VI94-VI101.
68. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based development project: guideline for angiotensin converting enzyme inhibitors in primary care management of adults with symptomatic heart failure. *BMJ* 1998;316:1369-75.
69. Echemann M, Alla F, Briançon S, Juillière Y, Virion J, Mertès PM et al. Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular dysfunction (EPICAL study). *Eur J Heart Fail* 2001 (in press).
70. Echemann M, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM, Zannad F et al. Determinants of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular dysfunction: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000; 139:624-31.
71. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure : relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:518-26.
72. Fagnani F, Buteau L, Virion LM, Briançon S, Zannad F. Prise en charge et coût de l'insuffisance cardiaque sévère dans l'étude EPICAL en Lorraine. *Thérapie* 2001;56:5-10.
73. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. Vesnarinone Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:149-55.
74. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
75. Follath F, Cleland J, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1167-72.
76. Fonarow G, Stevenson L, Walden J, Livingston N, Steimle A, Hamilton M et al. Impact of a comprehensive heart management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 :725-32.
77. Forker AD. A cardiologist's perspective on evolving concepts in the management of congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996;36:973-84.
78. Franciosa JA, Wilen M, Zietsche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983;51:831-6.
79. Franciosa JA. Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation* 1987;75:20-7.
80. Garg R, Yusuf S, for the collaborative Group on ACE inhibitor Trials. Overview of randomized trials of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
81. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States; a manifestation of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:282-9.

82. Gheorghiade M, Cody R, Francis GS, McKenna WJ, Young JB, Bonow RO. Current medical therapy for advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;132:S231-S248.
83. Gradman A, Deeswania P. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin* 1994;12:25-35.
84. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, Gissi-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343 :1115-22.
85. Haldeman GA, Croft GB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure; national hospital discharge survey 1985-1995. *Am Heart J* 1999;137:352-60.
86. Hayward RSA, Guyatt GH, Moore KA, McKibbin KA, Carter AO. Canadian physicians' attitudes about preferences regarding clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997;156:1715-23.
87. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
88. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman WB, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
89. Hobbs FDR, Jones MI, Allan TF, Wilson S, and Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J* 2000;21:1877-87.
90. Houghton A, Cowley A. Why are angiotensin converting enzyme inhibitors underutilised in the treatment of heart failure by general practitioners? *Int J Car* 1997;59:7-10.
91. Hughes CV, Wong M, Johnson G, Cohn JN. Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. *Circulation* 1993;87:111-7.
92. Ikram H, Williamson HG, Won M, Crozier IG, Wells EJ. The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J* 1987;57:521-7.
93. Jaffri SM, Cleland J, Massie M. Is there a role for warfarin or aspirin therapy in heart failure? *Heart Fail Rev* 1997;1:271-6.
94. Johnstone DE, Abdulla A, Arnold J, Bernstein V, Bourasa M, Brophy J et al. Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. Rapport de la conférence consensuelle de la société canadienne de cardiologie. *Can J Cardiol* 1994;10:635-54.
95. Julien C, Leroux Y, Colin C. Approche médico-économique de l'insuffisance cardiaque : un enjeu de santé publique. *Etudes Eval Cardiovasc* 1999;6:1-12.
96. Kalra PA, Kumwenda M, MacDowald P, Roland MO. Questionnaire study and audit of use of angiotensin converting enzyme inhibitor and monitoring in general practice: the need for guidelines to prevent renal failure. *BMJ* 1999;318:224-37.
97. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7.
98. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
99. Kleber FX, and Wensel R. Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 1996;51:89-98.

100. Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure. Results of the Munich Mild Heart Failure Trial (MHFT). *Br Heart J* 1992;67:289-96.
101. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: Results from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999;138:849-55.
102. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
103. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-67.
104. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998;352:13-6.
105. MacKee PA, Castelli WP, MacNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
106. Madsen B.K., Hansen J.F., Stockolm KH, Brons J., Husum D, Mortensen L.S. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994;15:303-10.
107. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, aetiology, and management of heart failure in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:77-9.
108. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds Jr. LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
109. Massie BM. 15 years of heart failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998;352 (Suppl I):29-33.
110. Massie BM, Conway M. Survival of patients with congestive heart failure: past, present, and future prospects. *Circulation* 1987;75:11-8.
111. McAlister FA, Teo KK, Taher M, Montague TJ, Humen D, Cheung L et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatients management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:87-94.
112. McDermott MM, Feinglass J, Sy J, Gheorghide M. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995;99:629-35.
113. McDermott MMG, Feinglass J, Lee P, Mehta S, Schmitt B, Lefevre F et al. Heart failure between 1986 and 1994: temporal trends in drug-prescribing practices, hospital readmissions, and survival at an academic medical center. *Am Heart J* 1997;134:901-9.
114. Mittelmark MB, Psaty BM, Rautaharju Pm, Fried LP, Borhani NO, et al. Prevalence of cardiovascular disease among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1993;137:311-7.

115. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
116. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I et al. Importance of heart failure as a cause of a death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-35.
117. Navhety A, Donker J, Nauta J, Werhengt F. Spironolactone in congestive heart failure refractory high dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:A21-A28.
118. Neuberg GW, O'Connor CM, Miller AB. High diuretic doses are associated with sudden death in patients with heart failure: The PRAISE trial. *Circulation* 1998;17(Suppl I):1568-I-300 [abstract].
119. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
120. O'Brien TX, Brown MA. Upcoming therapies for heart failure. *Clinical Cornerstone* 2000;3:36-44.
121. O'Connor CM, Gattis WA, and Swedberg K. Current and novel pharmacological approaches in advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S249-S263.
122. Packer M, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure - Results of the REACH-1 trial. *Circulation* 1998;(Suppl):1-3.
123. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA KH, Mohacsi P, et al et al. Effects of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
124. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland J, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting-enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
125. Packer M, Swedberg K, Rouleau J, Bitt B, Fisher L, Klepper M et al. Effects of flosequinam on survival in chronic heart failure: preliminary results of the PROFILE study. *Circulation* 1993;88:I-301-[abstract].
126. Packer M. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors prolong life in patients with heart failure treated in clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1323-7.
127. Packer M, Bristow MR, Cohn J, Collucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
128. Packer M, Carver JR, Rodheffer RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al et al. Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
129. Packer M, Gheorghide M, Young JB. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated angiotensin converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
130. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanism in determining survival in patient with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75(IV):IV-80-IV-92.

131. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
132. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton G, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992;123:421-6.
133. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prevalence of heart failure in three general practices in North West London. *Br J Gen Pract* 1992;42:287-9.
134. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997;79:216-9.
135. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
136. Philbin EF, Jenkins PL. Differences between patients with heart failure treated by cardiologists, internists, family physicians and other physicians: analysis of a large, statewide database. *Am Heart J* 2000;139:491-6.
137. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997;134:188-95.
138. Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, Lynch LJ, Baker SL. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996;77:832-8.
139. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez F, Dickstein K, Camm AJ. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Trial Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
140. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody RJ, Castaine A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
141. Pitt B, Segal R, Amartinez F, Meurers G, Cowley AJ, and ELITE study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure, ELITE. *Lancet* 1997;349:747-52.
142. Preiss, JP. Etiologies de l'insuffisance cardiaque sévère chez les patients recrutés dans le cadre du programme EPICAL : analyse sur 499 cas. 158, Thèse de médecine - Nancy I 1996 ; 123p.
143. Recommandations du Groupe de Travail sur l'Insuffisance Cardiaque de la Société Européenne de Cardiologie. Traitement de l'insuffisance cardiaque. *Eur Heart J* 1997;18:3-24.
144. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, McNamara DM, Zell KA, Detre KM et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:733-8.
145. Reitsma JB, Mosterd A, de Craen AJ, Koster RW, van Capelle FJ, Grobbee DE et al. Increase in hospital admissions rates for heart failure in the Netherlands, 1980-1993. *Heart* 1996;76:388-92.
146. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyorala K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992;13:588-93.

147. Rich M, Gray D, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101:270-6.
148. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Kottke TE, MacCann HA, Bailey KR et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143-50.
149. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
150. Rogers S, Humphrey C, Nazareth I, Lister S, Tomlin Z, Haines A. Designing trials of interventions to change professional practice in primary care: lessons from an exploratory study of two changes strategies. *BMJ* 2000;320:1580-3.
151. Rouleau J, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M et al. Prognostic value of neurohormonal activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:583-91.
152. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Packer M et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic of heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967-78.
153. Saxon L, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G , Woo M, Moser D et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-5.
154. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverson PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-6.
155. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
156. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-23.
157. Stewart S, Macintyre K, MacLeod MM, Bailey EM, Capewell S, and McMurrayJJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001;22:209-17.
158. Struthers AD. Rationalizing the heart failure trials: from theory to practice. *Eur Heart J* 1997;18:E5-E8.
159. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. ChARM-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999;5:276-82.
160. Swedberg K, Kjeksus J, and Snapinn S, for the CONSENSUS investigators. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.
161. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure,.European Society of Cardiology: WJ Remme and K.Swedberg (co-chairmen). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.

162. Teo K, Montague T, Ackman M, and Clinical Quality Improvement Network Investigators, Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1669-73.
163. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
164. The CIBIS II Scientific Committee. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11:138-42.
165. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
166. The digitalis investigation group. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
167. The European Society of Cardiology. Guidelines of treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
168. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
169. The internationale Steering on behalf of the MERIT-HF study group. Rationale, design and organization of the Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Heart Failure. *Am J Cardiol* 1997;80:54J-8J.
170. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in chronic symptomatic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
171. The RALES investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study). *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
172. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18:1457-64.
173. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
174. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;326:695-1.
175. The TRACE study group. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994;73:44C-50C.
176. The xamoterol in severe heart failure study group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990;336:1-6.
177. Théry C, Asseman P, Bauchart JJ, Loubeyre C. Actualités sur le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Interne* 1997;17:135-43.

178. Thilly N, Briançon S, Juillière Y, Dufay E, Zannad F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. *Revue Epidémiologie Santé Publique* 2000;48:222[Abstract].
179. Thomas P. The research needs of primary care. *BMJ* 2000; 321:2-3.
180. Thomas P. Networks for research in primary health care. *BMJ* 2001;322:588-90.
181. Uretsky BF, Young JB, Shahidi E. Randomized study assessing the effects of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955-62.
182. Uretsky B, Pina I, Quigg RJ, Brill JV, MacLerner EJ, Mintzer R et al. Beyond drug therapy: Non pharmacologic care of the patient with advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S264-S284.
183. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Archives Int Med* 1996;156:146-57.
184. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26 :1565-74.
185. Visser F, Visser C. Current controversies with ACE inhibitor treatment in heart failure. *Cardiology* 1996;87:23-8.
186. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg I, Camerini F. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
187. Wheeldon NM, Clarkson P, MacDonald TM. Diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:1689-97.
188. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:403-10.
189. Yamani M. Congestive heart failure: insights from epidemiology, implications for treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1214-8.
190. Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-42.

**ANNEXE :**  
**Publications**



### Time-saver

To determine the occurrence of advanced congestive heart failure in a community setting, we performed a prospective, epidemiological, observational study in northeast France. We describe incidence, clinical features, outcomes, and mortality in 499 included patients. Our findings, such as high mortality and hospitalization rate, underline the need to improve the management of heart failure patients and may help to identify new managed-care strategies. ♥

# O

## utcomes

### in advanced chronic heart failure

Faiez Zannad, MD • M. Echemann, PharmD • Serge Briançon, MD  
Yves Juillière, MD • Paul-Michel Mertes, MD • Jean-Pierre Villemot, MD  
François Alla, MD • Jean-Marc Virion, MSc, for the EPICAL Investigators

From the Centre d'Investigation Clinique, Unit of Epidemiology, Cardiology and Cardiac Surgery Departments—University Hospital of Nancy and the public and private hospitals of Lorraine, France

Heart failure is widely recognized as a common and growing public health problem in all developed countries. Despite advances in medical and surgical management, the prognosis of chronic heart failure remains poor. The epidemiology of chronic heart failure, specifically its morbidity and mortality, is insufficiently known. Because of its potential medical and economic impact, estimating the prevalence, incidence, and mortality of congestive heart failure is important in the health planning process. In addition, it is assumed that a considerable proportion of persons with heart failure are not recognized as such. Therefore, information from population-based studies is essential to provide insight into the dynamics of heart failure in the population. The Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine (EPICAL) study, a prospective epidemiological and observational study, provides long-awaited information on the occurrence of heart failure in the real world community setting. We were able to estimate the incidence of symptomatic left ventricular systolic dysfunction in the general population and describe the patients' features.

### Patients and methods

The EPICAL study covers a wide geographic area (the Lorraine region in northeast France) with various units of hospitalization (26 community and 6 private hospitals). All patients with severe heart failure were systematically enrolled in the study when admitted to the hospital. The principal inclusion criteria were: 1) residents of Lorraine; 2) age 20 to 80 years; 3) at least one hospitalization during the year 1994; 4) a ventricular ejection fraction less than or equal to 30%; or a cardiothoracic index above or equal to 60% and a dyspnea stage III or IV of New York Heart Association (NYHA) classification and radiologic and clinical signs of pulmonary congestion; and/or signs of peripheral edema. The following data were recorded during hospitalization: sociodemographic, clinical and biological characteristics, medical history, and medical treatment records. Missing information was recovered by a clinical research nurse by mail, phone calls, or visits to the

TABLE

**Demographic and clinical characteristics of 499 patients included in the EPICAL study.**

	Patients n (%)
Total	499
Men	380 (76.2)
Age $\geq$ 60 years	365 (73.1)
CHD	231 (46.3)
Smokers	286 (57.3)
Hypertension	218 (43.7)
Alcohol abuse	94 (18.8)
Type 1 and 2 diabetes	128 (25.6)
Hyperlipidemia	135 (27.0)
Nonsinus rhythm	128 (25.6)
Duration of disease	
< 1 year	127 (25.5)
1–5 years	138 (27.8)
5–10 years	97 (19.6)
> 10 years	133 (26.8)
History of coronary artery bypass graft surgery	46 (9.2)
History of angiography	30 (6.0)
Pacemaker	48 (9.6)
Implantable cardiac defibrillator	3 (0.6)
Heart rate, beats/min (range)	86.5 (85.0–88.0)
Serum laboratory values, mmol/L (range)	
Potassium	4.2 (4.1–4.3)
Sodium	138.3 (137.8–138.6)
Creatinine	129.8 (123.6–136.0)

hospitals. After enrollment, every surviving patient was visited at home 1 month after discharge and subsequently every 4 months by a trained research nurse. Survival status, heart transplantation, subsequent hospital readmissions, and drug prescriptions were collected using structured questionnaires.

The level for statistically significant factors was set at 0.05 or less.

Mortality and hospital admission were tested in survival models using the log-rank test.

### Results

*Characteristics.* Of the 2,576 registered patients, 499 were included in the study between January 1 and December 31, 1994. Patients' features are described in the TABLE. The mean age was 65 years. Coronary

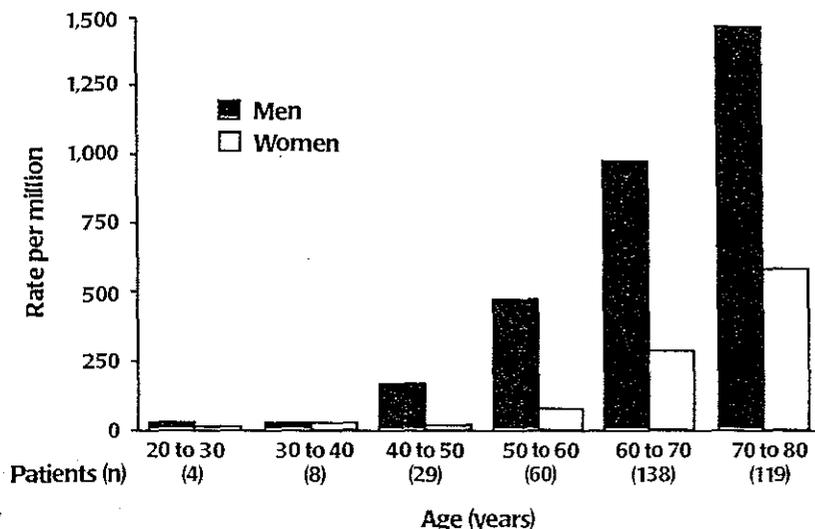
heart disease (CHD) was the cause of chronic heart failure in 231 (46.3%) patients. The group without CHD comprised patients with dilated cardiomyopathy (n = 214), valvular heart disease (n = 47), congenital heart disease (n = 3), and unknown causes (n = 4). CHD patients were older, more frequently men and smokers, less likely to be alcoholic, and had a lower rate of nonsinus rhythm and a greater frequency of diabetes and of hyperlipidemia ( $p < .05$ ). Almost 50% of the whole cohort had a history of hypertension (43.7%), with the same frequency in the two subgroups.

At hospital discharge, 417 patients had medical treatment records available for study. Nearly all of patients took diuretics (97%). Among these, 11% took potassium-sparing diuretics. A majority of the subjects were taking potassium supplements (66%). The frequency of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor prescription was 75% and did not change significantly (range, 76% to 81%) during the follow-up period. Fifty percent of the patients were taking digitalis, 41% nitrates, and 34% amiodarone.

*Incidence.* Among the 499 included patients, 358 were identified as new cases of advanced heart failure (no hospitalization for heart failure during the 18 months before inclusion). The incidence rate increased from 11 per million in patients younger than 30 years to 935 per million in patients age 70 to 80 years. For the whole cohort, the incidence rate was 225 per million with a higher rate in men than women (FIGURE 1).

*Patient outcomes and mortality.* At the end of the study, average follow-up was 18 months (range, 12 to 24 months). Among the included patients, 14% died while in the hospital during the study period, and 35% died after 12-month follow-up (FIGURE 2). Mortality was not influenced

FIGURE 1



**Incidence of advanced heart failure according to sex and age.** The graph depicts incidence for 358 incident cases among the 499 included patients. The incidence rate varied from 6 per million in women younger than 30 years to 1,480 per million in men 70 to 80 years.

by sex after adjustment for age. Patients with chronic heart failure related to CHD had a higher mortality rate at 1 year than patients without CHD (41% versus 30%,  $p < .05$ ).

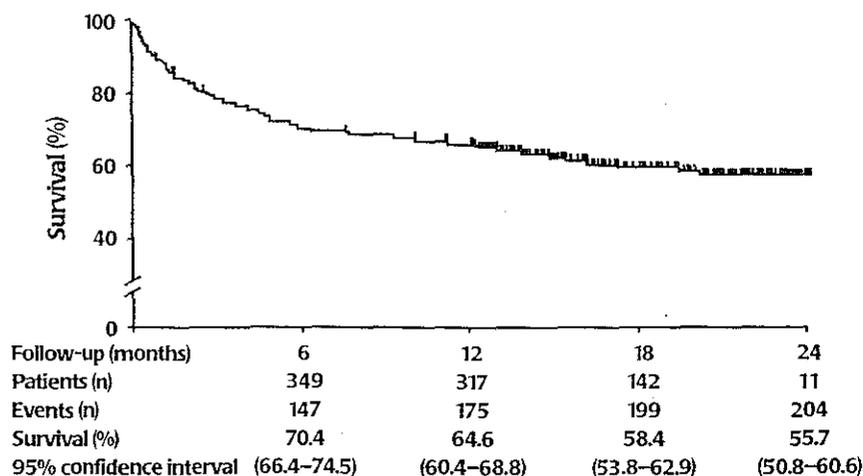
The 1-year rate for all-cause hospitalization was 2.01. The cumulative length of hospital stay was 26 days per year. Only 19% of the patients survived without hospital admission after 12 months. The main cause of hospital admission was worsened heart failure (50%).

## Discussion

Heart failure is a major public health problem but difficult to identify in primary care. Clinical surveys of chronic heart failure in the general population are uncommon. Much of our current knowledge of heart failure is based on highly selected hospital series, or patients from clinical trials. Such patients do not reflect the spectrum of heart failure as it presents in the population. Compared with the typical heart failure patient in medical practice,

patients in clinical trials are more likely to be male, younger, and generally do not have concomitant diseases. In the past decade, few epidemiological studies concern chronic heart failure.<sup>1-7</sup> This may be attributed to the lack of a gold standard for assessing heart failure and

FIGURE 2



**Survival of patients with advanced congestive heart failure.** The results include index hospitalization mortality. Censorship is represented by the vertical bars.

to the atypical symptoms of the early stages of heart failure.

The EPICAL study is the only epidemiological prospective and descriptive study about advanced heart failure in a large community. New cases of heart failure occurred largely in elderly persons in the EPICAL study, although patients older than 80 years were excluded. CHD and hypertension are the most common causes of chronic heart failure in older adults, and they often coexist. In our study, 44% of the patients had a history of hypertension. The Framingham study, the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) study, and the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) found the same high frequency.<sup>8-10</sup>

The management of heart failure should aim not only at relief of symptoms, but also toward reducing mortality and improving quality of life. The benefits of several therapies in different patient populations with left ventricular dysfunction are established; however, morbidity and mortality of these patients remain high. Numerous recent clinical trials have shown that helpful treatments

are available for patients with symptomatic heart failure. Nevertheless, wide regional differences exist in approaches to the treatment of heart failure because of the differences in cause and health resources. Proper identification of persons with heart failure in the real world is important to provide these patients with the treatment they deserve at an early stage and to prevent inappropriate treatment in those with an incorrect diagnosis of heart failure. Our study shows that clinical trials in elderly heart failure patients are needed to provide more information on the management of the syndrome in this large group of patients.

The number of hospital admissions due to heart failure has been steadily increasing in western countries. This is partly explained by the increase in the proportion of the elderly population. The EPICAL study provided large and useful information about hospitalization. Once heart failure develops, life expectancy is markedly reduced. Within the population, there has

been little change in this outcome despite recent advances in medical therapies.

*Proper identification of persons with heart failure in the real world is important to provide these patients with the treatment they deserve at an early stage.*

In the EPICAL cohort, age influenced mortality and explained the higher mortality rate among women, which disappeared after adjustment for age. The patients without CHD had a better prognosis. A

majority of studies support this result, although it is still debated.<sup>11,12</sup> Efforts at prevention are likely to be most effective. While controversies remain, it appears that much can be done to prevent the development of cardiac failure in the community.

### Conclusion

Heart failure frequency is increasing dramatically throughout developed countries. It is the only cardiovascular disease that has increased in prevalence in recent years. Experts project that heart failure will become a major cause of mortality and morbidity. Our study concerned severe heart failure only. Data were collected, however, in the context of usual medical prescribing practices. The dramatic deterioration in quality of life and prognosis when a patient progresses from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure suggests that only a program of screening and prevention will effectively reduce this public health burden. ■

### REFERENCES

1. Anguilla M, Arizon JM, Bueno G, et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72:413.
2. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: A study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417.
3. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, et al. Prevalence of heart failure in three general practices in north-west London. *Br J Gen Pract* 1992;42:287.
4. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverson PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301.
5. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersh BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143.
6. Andersson B, Caidhal K, Waagstein F. Idiopathic dilated cardiomyopathy among Swedish patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:53.
7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl):6A.
8. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557.
9. Johnstone DE, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 1992;70:894.
10. Califf RM, Adams KF, McKenna W, et al. A randomized controlled trial of epo-prostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44.
11. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A.
12. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure: The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl):14A.

*A more detailed discussion of this topic can be found in Zanjad F, Briançon S, Juillière Y, et al: Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: The EPICAL Study. J Am Coll Cardiol 1999;33:734. (TABLE and FIGURES adapted with permission.)*

# Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: The EPICAL study

M. Echemann, PharmD,<sup>a,b</sup> F. Zannad, MD, PhD,<sup>b,c,d</sup> S. Briancon, MD,<sup>a</sup> Y. Juillière, MD,<sup>c</sup> P.M. Mertès, MD,<sup>c</sup> J.M. Virion, MSc,<sup>a,b</sup> J.P. Villemot, MD,<sup>c</sup> and the EPICAL Investigators<sup>e</sup> Nancy and Lorraine, France

**Background** Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have been demonstrated to reduce morbidity and mortality rates in patients with heart failure with left ventricular systolic dysfunction. Nevertheless, these drugs are underutilized in current practice and prescribed at doses below those usually recommended. The aim of this work was to identify the social, demographic, laboratory, clinical, and therapeutic factors associated with nonprescription of ACE inhibitors and/or their prescription at doses below those recommended in the treatment of severe long-term congestive heart failure (CHF).

**Methods and Results** An epidemiologic observational study, EPICAL (EPidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine), studied 417 patients with severe CHF surviving after the index hospitalization. Multivariate logistic regression determined the factors associated with ACE inhibitor nonprescription and with their prescription at lower-than-recommended doses. ACE inhibitors were taken by 75% of the patients but 38% took lower-than-recommended doses. Factors shown to be associated with nonprescription included patients >65 years of age with renal impairment (odds ratio 19.5, confidence interval [CI] 7.9-48.0), nonsinus cardiac rhythm (odds ratio 2.0, CI 1.2-3.2), and prescription of potassium-sparing diuretics (odds ratio 2.4, CI 1.2-4.7). Renal impairment was the single most important factor associated with prescription of lower-than-recommended doses, particularly in elderly patients.

**Conclusions** Our results underline the need for optimal and better use of ACE inhibitor therapy. CHF treatment guidelines must be more uniformly applied by all physicians caring for patients with heart failure. (Am Heart J 2000;139:624-31.)

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy is essential in the treatment of patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction.<sup>1,2</sup> ACE inhibitors reduce mortality rates, hospitalization, and morbidity in severe heart failure.<sup>3,6</sup> The benefits of ACE inhibitors in mild and moderate heart failure also have been proven in patients after myocardial infarction.<sup>7-11</sup> ACE inhibitors are indicated in patients with ischemic as well as nonischemic left ventricular systolic dysfunction regardless of its severity. They alleviate symptoms and improve quality of life, slow the course of the disease, and prolong survival. Normally, ACE inhibitors are initially prescribed at lower

dosages followed by progressive titration at increasing doses, depending on clinical and renal tolerance, the goal being to attain clinically proven recommended dosages. The adequate therapeutic attitude should consist of the prescription of ACE inhibitors in all New York Heart Association (NYHA) stages at optimal doses.<sup>12-17</sup> However, in daily clinical practice, ACE inhibitors are almost always insufficiently prescribed or used at doses lower than those used in clinical trials or recommended by guidelines and medication registries.<sup>18,19</sup>

A well-designed, descriptive epidemiologic observational study carried out on a wide general population can provide an analysis of conditions for prescription in current clinical practice. The EPICAL (EPidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) study afforded such an opportunity. The objectives of this study were to identify the social, demographic, laboratory, clinical, and therapeutic factors associated with the nonprescription of ACE inhibitors as well as their prescription at lower-than-optimal doses.

## Methods EPICAL study

The design and main results of the EPICAL study have been previously described.<sup>20</sup> Briefly, EPICAL was a prospec-

From <sup>a</sup>Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Cliniques, Hôpital Marin; <sup>b</sup>Centre d'Investigation Clinique (CIC-INSERM); <sup>c</sup>Services de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque; <sup>d</sup>Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré; and the <sup>e</sup>participating hospitals in Lorraine, France.

Supported by a grant from the Hospital Program for Clinical Research (PHRC 1993) of the French Ministry of Health and from l'Association de Recherche et d'Information Scientifique en Cardiologie (ARISC).

Submitted August 25, 1998; accepted November 2, 1999.

Reprint requests: Faiez Zannad, MD, CIC-INSERM-CHU Co no 34 54035, Nancy, France.

E-mail: f.zannad@chu-nancy.fr

Copyright © 2000 by Mosby, Inc.

0002-8703/2000/\$12.00 + 0 4/1/104244

doi:10.1067/mhj.2000.104244

**Table I.** Dose level groups of ACE inhibitors according to usual recommendations in textbooks, clinical trials, and drug registries

	Dose level	
	Below recommended dose range (mg/d)	Recommended dose range (mg/d)
Benazepril	<10	10-20
Captopril	<75	75-150
Cilazapril	<1	1-2.5
Enalapril	<10	10-20
Fosinopril	<10	10-20
Lisinopril	<10	10-20
Perindopril	<2	2-4
Quinopril	<10	10-20
Ramipril	<2.5	2.5-5
Trandolapril	<2	2-4

Data from references 15 through 19.

**Table II.** Clinical characteristics of patients surviving at hospital discharge

	All cases (n = 417)
Male (%)	75.3
Age (y)	64.7 ± 10
Ischemic cause* (%)	44.8
LVEF† (n = 394, %)	22.4 ± 5.4
History of interventional treatment (%)	27.3
History of decompensation (%)	9.8
Smoker (%)	58.7
Hypertension (%)	43.4
First diagnosis of heart disease (%)	
<1 y	27.1
1-5 y	26.9
5-10 y	20.0
>10 y	26.0
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 4.9
Heart rate (beats/min)	84.0 ± 16
Serum sodium (mmol/L)	138.6 ± 4.1
Serum potassium (mmol/L)	4.2 ± 0.5
Serum creatinine (μmol/L)	124.0 ± 52

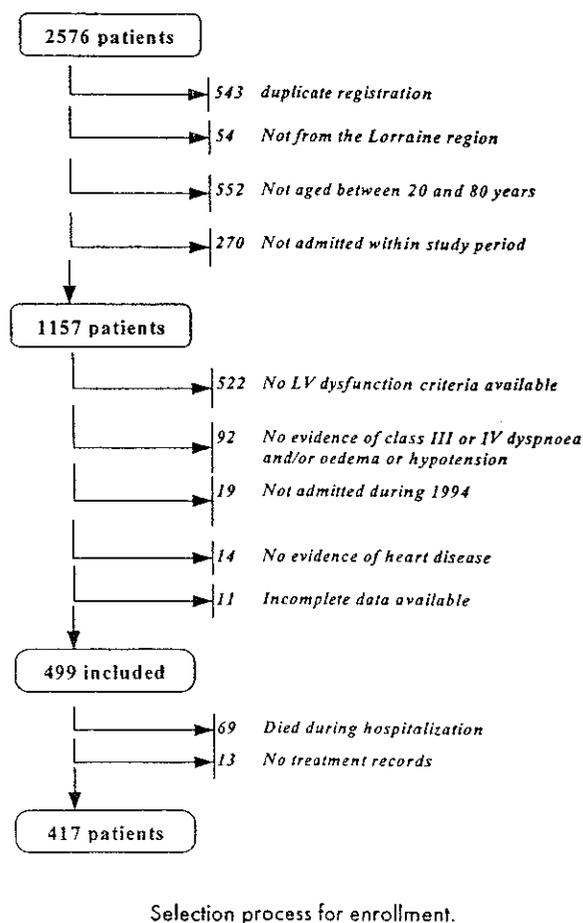
LVEF, Left ventricular ejection fraction.

\*Ischemic cause was defined in our study by the presence at least 1 of the following criteria: history of acute myocardial infarction or typical angina with ischemic signs or significant coronary artery narrowing on coronary angiogram or history of coronary angioplasty or coronary artery bypass graft.

†This measurement was available in 394 patients (94.5% of total). The remaining patients were selected on a baseline cardiothoracic ratio >0.6. This subgroup was not significantly different from the rest of the cohort. Excluding it from analysis did not change the results of the study.

tive, observational, community-based epidemiologic study undertaken to investigate the incidence, quality of life, prognosis, and utilization of health care resources associated with severe heart failure in a large regional community in France. Every private and public hospital in the Lorraine region participated in the study. Upon hospital admission, all patients with severe heart failure were systematically enrolled. The principal inclusion criteria included a <30% ventricular ejection fraction rate or a cardiothoracic ratio

**Figure 1**



≥60% and hospitalization for heart failure with dyspnea, stage III or IV of the NYHA classification, and hypotension or peripheral and/or pulmonary edema. In all, 2576 patients were registered, 499 of whom fulfilled all inclusion criteria and were included between January 1 and December 31, 1994.<sup>20</sup> The current study concerned a subgroup of 417 patients surviving the index hospitalization whose medical treatment records were complete (Figure 1).

### Data collection

The following data were recorded during hospitalization: administrative and social characteristics, medical history, and clinical and laboratory findings. Drugs prescribed at discharge from the index hospitalization were recorded by their trade names, dosages, and routes of administration. Data were collected on standardized forms with predefined items. The hospitalization summary, contained in the discharge letter, was used for data capture after verification for coherence. After inclusion, each surviving patient was visited at home 1 month after discharge and every 4 months thereafter by a trained research nurse. Medical treatment records were not always available at each visit (death, hospitalization, noncompliance).

**Table III.** ACE inhibitor and other cardiovascular drug therapy at hospital discharge

	Total (n = 417)	
	n	%
ACE inhibitors	312	74.8
Below recommended dose range	118	28.3
Within and above recommended dose range	194	46.5
Ramipril	85	20.5
Captopril	81	19.5
Perindopril	36	8.5
Enalapril	34	8.2
Lisinopril	31	7.5
Quinapril	21	5.0
Benazepril	11	2.6
Trandolapril	11	2.6
Fosinopril	1	0.2
Cilazapril	1	0.2
Diuretics	404	96.9
Furosemide	376	90.1
Potassium-sparing diuretics	47	11.3
Spironolactone	39	9.3
Potassium supplementation	275	66.0
Digitalis	207	49.6
Digoxin	201	48.2
Diuretics, digitalis, and ACE inhibitors	160	38.4
Amiodarone	140	33.5
Class I antiarrhythmic drugs	13	3.1
Nitrates	170	40.7
Others vasodilators	62	14.8
Calcium inhibitors	53	12.7
$\beta$ -Blockers	22	5.3
Antiplatelet agents	133	31.9
Aspirin	129	30.9
Oral anticoagulants	118	28.3
Insulin or oral antidiabetic drugs	55	13.2
Lipid-lowering drugs	32	7.6

Patient survival status, heart transplantation, subsequent hospitalization, and drug prescriptions were recorded with the use of structured questionnaires.

We drew up (Table I) the list of ACE inhibitors available in France at the time of the study and prescribed in the EPICAL study. No attention was paid to the reasons for which ACE inhibitor was initially prescribed (hypertension, congestive heart failure [CHF], or postinfarction with left ventricular dysfunction) because this information was not always available.

### Data analysis

According to the usual official recommendations,<sup>13-17</sup> we defined 2 dose levels: below the recommended dose range and within the recommended dose range (Table I). These strata refer either to the doses used in clinical trials or to conversion factors based on dosing equivalencies for those drugs that had not been subjected to large randomized CHF trials.<sup>13-17</sup> The other cardiovascular drugs were divided according to their respective pharmacologic class.

Bivariate statistical analysis (Pearson's chi-square test or Fisher exact test) was applied to compare social, demographic, laboratory, clinical, and therapeutic characteristics between

patients taking or not taking an ACE inhibitor. Variables having a significance level of  $<.20$  were introduced into a stepwise multivariate logistic regression model to analyze the factors associated with ACE inhibitor nonprescription. The same variables also were introduced into a polychotomic logistic regression in which the nominal dependent variable corresponded to the 3 groups: absence of ACE inhibitors, ACE inhibitors at doses below the recommended range, and ACE inhibitors within and above the recommended range. The significant level for the variables retained in the multivariate models was set at 0.05. BMDP software<sup>21</sup> was used for statistical analysis.

### Results

The clinical features describing the study population are summarized in Table II. Ninety-eight (23.5%) patients were hospitalized in an academic hospital.

Among the 417 patients, 312 (74.8%) were treated with an ACE inhibitor. During a 20-month follow-up period, the frequency of ACE inhibitor use did not change significantly over time (range 76% to 81%) (Figure 2).

ACE inhibitors and other cardiovascular drug prescriptions are described in Table III.

Among the patients receiving an ACE inhibitor, 206 (66%) were also taking a potassium supplement and 30 (10%) a potassium-sparing diuretic.

The social, demographic, laboratory, clinical, and therapeutic factors significantly related to ACE inhibitor nonprescription at the .20 significance level in univariate analysis are presented in Table IV. Other factors whose level of significance was found to exceed .20 included type of hospital (academic vs nonacademic), patient sex, dependency, occupation (workers, retired, and other), history of causal disease, underlying cause, drinking habits, smoking, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, serum sodium and potassium, a history of thrombophlebitis, significant comorbidity (cancer, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arteriosclerosis, or cerebral vascular disease), heart rate, heart conduction disturbances, ejection fraction, body mass index, and the following concomitant medications: potassium supplementation, digoxin, amiodarone, vasodilators other than nitrates or ACE inhibitors (molsidomine, nicorandil), class I antiarrhythmic drugs,  $\beta$ -blockers, aspirin, oral anticoagulants, insulin or oral antidiabetic drugs, and lipid-lowering drugs.

Among patients without ACE inhibitors, there were no differences for either sex (men 26.1%, women 22.3%,  $P = .44$ ) or cause of heart failure (ischemic 22.4%, nonischemic 27.4%,  $P = .24$ ). Patients not taking ACE inhibitors used more nitrates, calcium antagonists, and potassium-sparing diuretics.

In multivariate analysis, age  $>65$  years, with renal impairment, use of potassium-sparing diuretics, and non-sinus cardiac rhythm (atrial arrhythmia or paced rhythm) were significantly associated with nonprescription of ACE inhibitors (Table V).

**Table IV.** Comparison between patients taking and patients not taking ACE inhibitors (bivariate analysis)

	Total (n = 417) n	Without ACE inhibitors (n = 105)		P value
		n	(%)	
Age				
≤65 y	180	33	(18.3)	.004
>65 y	237	72	(30.4)	
History of angioplasty				
Yes	26	3	(11.5)	.09
No	391	102	(56.1)	
History of pacemaker				
Yes	41	14	(34.1)	.16
No	376	91	(24.2)	
No prior interventional treatment				
Yes	303	70	(23.1)	.11
No	114	35	(30.7)	
Sinus cardiac rhythm				
Yes	252	50	(19.8)	.01
No	165	55	(33.3)	
Type 1 diabetes mellitus				
Yes	21	8	(38.1)	.16
No	396	97	(24.5)	
Lower limb arteritis				
Yes	91	30	(33.0)	.05
No	326	75	(23.0)	
Renal impairment (previous kidney failure and/or creatinemia >180 μmol/L)				
Yes	59	36	(61.0)	<.001
No	358	69	(19.3)	
Previous hospitalization for CHF				
Yes	113	34	(30.1)	.15
No	304	71	(23.4)	
Use of potassium-sparing diuretics				
Yes	47	17	(36.2)	.004
No	370	88	(23.8)	
Use of calcium channel blockers				
Yes	53	20	(37.7)	.02
No	364	85	(23.4)	
Use of nitrates				
Yes	170	50	(29.4)	.09
No	247	55	(22.3)	

Among the 312 patients treated with an ACE inhibitor, in 118 (37.8%) treatment was prescribed at doses below the recommended range. The 2 dose level groups were compared for the factors listed in Table IV. According to the results of polychotomic logistic regression analysis, only renal impairment significantly increased the risk of not receiving a recommended dose (Table VI), particularly in elderly patients.

During follow-up, the frequency of the 2 dose levels did not change significantly, although there was a tendency toward a greater usage at or above the recommended dose range (Figure 1). These data were, however, censored for survival, and as a consequence, their interpretation should be circumspect.

## Discussion

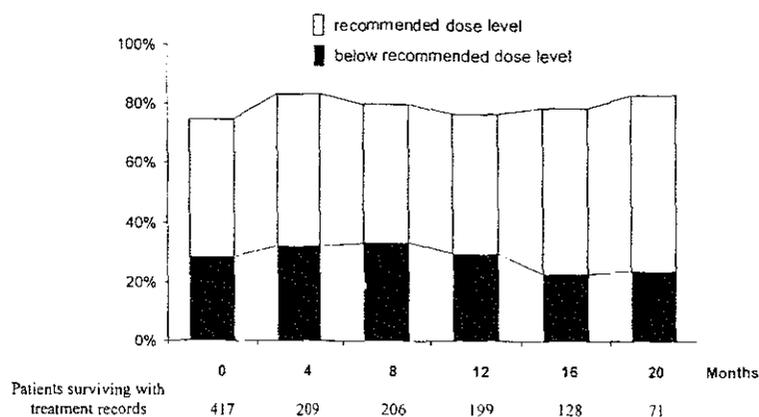
The EPICAL study covers a wide geographic area (Lorraine region) as well as diverse hospital types. Data

were meticulously collected. In clinical practice, three quarters of our patients with severe heart failure took ACE inhibitors. ACE inhibitors were almost always systematically used with diuretics, and in 50% of these patients, digitalis was also associated, in accordance with current severe heart failure treatment guidelines.

To the best of our knowledge, there are few available pragmatic, community-based, and observational epidemiologic studies reporting full data on cardiovascular drug prescription.

In a single-center, longitudinal observational study involving patients awaiting heart transplantation, 85% benefited from ACE inhibitor prescription<sup>22</sup>; however, that study's findings, obtained under particular circumstances (younger patients on a heart transplantation waiting list with lower comorbidity), cannot be generalized. In one randomized clinical trial<sup>23</sup> concerning patients in NYHA classes III and IV, 86% of patients

Figure 2



Pattern of ACE inhibitor prescription during follow-up after hospital discharge.

**Table V.** Factors associated with nonprescription of ACE inhibitors (stepwise multiple logistic regression analysis)

	Odds ratio	Confidence interval (95%)
Age $\leq 65$ y		
Without renal impairment	1.0	
With renal impairment	1.2	0.7-2.1
Age $>65$ y		
Without renal impairment	2.1	0.7-6.2
With renal impairment	19.5	7.9-48.0*
Nonsinus rhythm	2.0	1.2-3.2*
Use of potassium-sparing diuretics	2.4	1.2-4.7*

Renal impairment indicates history of kidney failure and/or serum creatinine  $>180$   $\mu\text{mol/L}$ .  
\* $P \leq .05$ .

were taking an ACE inhibitor. In that study several selection biases were inevitable because of the inclusion criteria. Per protocol, only patients taking or intolerant to an ACE inhibitor were to be included. Moreover, the investigators were instructed to maintain ACE inhibitor prescriptions at optimal doses. Thus at optimal and maximal conditions of ACE inhibitor prescription, 15% of the included patients with severe heart failure did not benefit from such a prescription. Our study also concerned severe heart failure. However, our data were collected under practical prescription conditions. Although frequency of ACE inhibitor use in our study (75%) was not quite as high as in clinical trials in which patients had to be, per protocol, receiving ACE inhibitor therapy or intolerant to this treatment, it appears to be rather significant when compared with other observa-

tional studies. Indeed, in patients with less severe heart failure, only 30% to 40% of the patients were taking an ACE inhibitor.<sup>24-26</sup> In observational studies of severe heart failure,<sup>27-31</sup> 30% to 60% of the patients were treated with ACE inhibitors. In our opinion, the findings reported here provide a better description of the current state of ACE inhibitor use in severe heart failure and left systolic dysfunction than those previously published. For one, our data were collected within a large geographic area ( $>1.5$  million residents in the Lorraine region of France) and among the 35 participating hospitals: 3 were academic hospitals including a transplantation center, 26 were community hospitals, and 6 were private, for-profit hospitals.<sup>20</sup> Moreover, all patients fulfilling our definition of severe heart failure were registered. As a consequence, although selection criteria were used to define a target population for severe heart failure with systolic left ventricular dysfunction, in a sense, our study population originated from a more general population. Therefore this study population can be considered to be more representative of patients with severe CHF than those reported in clinical trials<sup>23</sup> or in single-center transplantation lists.<sup>22</sup>

The ACE inhibitors most often prescribed and used in our cohort were indicated, by the French Registry Authorization (AMM), for the treatment of CHF before or during our study time period (1994). Benazepril, cilazapril, trandolapril, and fosinopril, none of which was indicated at the time, were not prescribed often in our cohort.

The independent factors associated with ACE inhibitor nonprescription were concomitant prescription of potassium-sparing diuretics, mainly represented by spironolactone, non-sinus cardiac rhythm, and the presence of renal impairment in patients  $>65$  years of age.

**Table VI.** Factors associated with ACE inhibitor dose level (polychotomic logistic regression analysis)

	Level below recommended doses vs no dose	Recommended or maximal tolerance doses vs no dose	Doses below recommended doses vs recommended doses
	OR (CI 95%)	OR (CI 95%)	OR (CI 95%)
Age ≤65 y			
Without renal impairment	1.0		
With renal impairment	1.2 [0.6-2.3]	0.7 [0.4-1.2]	1.8 [1.1-3.0]*
Age >65 y			
Without renal impairment	0.6 [0.2-2.3]	0.4 [0.1-1.2]	1.7 [0.5-5.0]
With renal impairment	0.1 [0.05-0.4]*	0.02 [0.004-0.08]*	7.4 [1.4-38.0]*
Nonsinus rhythm	0.5 [0.3-1.0]	0.5 [0.3-0.8]*	1.0 [0.7-1.9]
Use of potassium-sparing diuretics	0.4 [0.2-1.0]	0.4 [0.2-0.8]*	1.0 [0.5-2.3]

OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

Renal impairment indicates history of kidney failure and/or serum creatinine >180 μmol/L.

\*P < .05.

Another retrospective study also pointed to a lower frequency of ACE prescription in a population of hospitalized patients with heart failure who were >70 years of age.<sup>31</sup> Although not all trials performed post hoc analyses to examine the interaction between age and treatment benefit from ACE inhibitors, in one meta-analysis, age did not affect the benefit of ACE inhibitors (Salim Yusuf, personal communication). A recent prospective cohort study did not demonstrate a clinical benefit from the use of ACE inhibitors among 187 unselected elderly patients with CHF and moderate or severe renal insufficiency.<sup>32</sup> On the other hand, most or all available clinical trials excluded patients with advanced kidney disease, usually with plasma creatinine >300 μmol/L.<sup>3</sup> In our study group, plasma creatinine did not exceed this value (Table II). It is probable that underprescription of ACE inhibitors in current clinical practice is related to overzealous caution on the part of the prescriber or his or her perception of the overly cumbersome precautions that may prolong hospital stay (diuretic withdrawal or dose reduction, patient rehydration, repeated laboratory measurements). A survey involving 515 general practitioners in the Nottingham district listed the adverse effects associated with ACE inhibitors as the main reason for their nonprescription.<sup>33</sup> Two other studies surveyed physicians on their treatment of patients with CHF.<sup>34,35</sup> The results showed that cardiologists' prescription habits tend to be more in conformity with published guidelines for CHF than those of general practitioners. It is noteworthy that in our study, prescriptions were collected at discharge from hospitals with cardiology departments and/or attending physicians who were cardiologists.

The use of potassium-sparing diuretics, mainly spironolactone, was the third factor associated with ACE inhibitor nonprescription in our study. This may be explained by the perceived risk of hyperkalemia and

kidney failure produced by combining such agents with ACE inhibitors. However, the use of such a combination in patients with heart failure has been advocated<sup>36-39</sup> on the grounds that aldosterone plasma levels may escape under long-term ACE inhibition.<sup>37</sup> The recent results of the RALES study<sup>40</sup> showed that the addition of spironolactone to conventional therapy in patients with severe heart failure was safe and reduced mortality rates and hospitalization and improved symptoms.

In our study, most patients received an ACE inhibitor at doses lower than those used in trials that proved the benefit of this therapy.<sup>14,41</sup> One possible explanation is that data collection in our study was carried out at the end of the hospitalization. At that particular time, the recommended dose range may not yet be attained. However, this seems unlikely because follow-up data showed no significant changes in the frequency and the pattern of ACE inhibitor prescription. On the other hand, the onset of comorbidity or adverse effects during hospitalization (kidney failure or hypotension) may hinder dose uptitration.

The superiority of usually recommended doses compared with lower doses has been put to question in 2 randomized therapeutic trials: NETWORK<sup>42</sup> and ATLAS.<sup>43</sup> The results of the NETWORK study showed that 20 mg/d of enalapril was no more effective than 5 mg/d. However, patients were only treated for 6 months, which may be insufficient, and this trial can be considered as inconclusive.<sup>42</sup> The recent results of the ATLAS trial strongly support the use of "high" doses (32.5 to 35 mg/d) of lisinopril as opposed to "low" doses (2.5 to 5 mg/d of lisinopril). High-dose lisinopril resulted in a statistically significant 14% reduction in death or CHF rehospitalization without any significant increase of adverse events. Nevertheless, there was an insignificant risk reduction of all causes and in cardiovascular mortality rate in patients treated with high-dose as opposed to low-dose lisinopril.<sup>43</sup>

The interpretation of our results, however, also has

its limits. First, even though in essence our study was observational and though it was prospective, one cannot claim any causal relation with respect to the identified factors associated with underprescription of ACE inhibitors. Second, practices and outcomes observed in this well-defined region of France may not be representative of the country as a whole, or, for that matter, other countries, such as the United States. However, other sources of information relevant to the issue of factors determining ACE inhibitor prescription in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction are limited to a few clinical trials and epidemiologic data from transplantation lists and therefore are not necessarily more representative than our data. Consequently, we believe that our study may contribute to the understanding of the practices of ACE inhibitor prescription in patients with severe heart failure related to left ventricular systolic dysfunction.

### Conclusions

Treatment with ACE inhibitors has been shown to reduce morbidity and mortality rates in all settings and subgroups of patients with heart failure, yet these drugs are underutilized in daily practice, even in patients with severe CHF. Our study afforded a realistic description of the medical practice of ACE inhibitor prescription in severe heart failure in a hospital setting. Renal impairment, especially in patients >65 years of age, and prescription of potassium-sparing diuretics, were frequently associated with ACE inhibitor nonprescription. Once prescribed, the doses of ACE inhibitors were, in general, lower than those usually considered as being effective. The factors found to be associated with this nonprescription in our work should not be a hindrance to ACE inhibitor use, even if more medical supervision may be called for.

Our observational study cannot be compared with a clinical trial; nevertheless, our results emphasize the need for optimal ACE inhibitor therapy. CHF treatment guidelines must be more uniformly applied by all physicians caring for patients with heart failure.

*We thank W. Canada, MD, for his review of the English text; V. Midenet and B. Risse (clinical research nurses), S. Ronchetti, C. Van Dorsselaere, M. Sellier (secretary), P. Doveze, F. Alla, L. Feldman, N. Fischer, D. Jeannelle, S. Lebiban, P. Melchior, E. Penetrat, M.O. Stein, and various PhD students (statistics and data management).*

### References

- Gavras H. The place of angiotensin-converting inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1988;319:1541-3.
- Forker AD. A cardiologist's perspective on evolving concepts in the management of congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:973-84.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial (MHFT). *Br Heart J* 1992;67:289-96.
- Gorg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Maye LA, SAVE Investigators. Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
- Ambrosini E, Borghi C, Magnani B. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, Gissi-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- Binetti G, Senni M, Colombo F, et al. Medical treatment of end-stage heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:617-22.
- Packer M. Treatment of chronic heart failure. *Lancet* 1992;340:92-5.
- Cohn J. The management of heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:490-8.
- Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;8:736-53.
- Kleber FX, Wensel R. Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 1996;51:89-98.
- ACC/AHA Task force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
- Packer M. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors prolong life in patients with heart failure treated in clinical practice? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1323-7.
- Visser F, Visser C. Current controversies with ACE inhibitor treatment in heart failure. *Cardiology* 1996;87:23-8.
- Zannad F, Briançon S, Juillière Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-42.
- Dixon WJ. *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley, Calif: University of California Press; 1992.
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1417-23.
- Califf RM, Adams KF, McKenna W, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.

24. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:14A-19A.
25. Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA, et al. Patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure in two community hospitals. *Am J Cardiol* 1996;77:832-8.
26. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997;134:188-95.
27. Senni M, Tribouilloy C, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
28. SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units: results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997; 18:1457-64.
29. McDermott MMG, Feinglass J, Lee P, et al. Heart failure between 1986 and 1994: temporal trends in drug-prescribing practices, hospital readmissions, and survival at an academic medical center. *Am Heart J* 1997;134:901-9.
30. Philbin E, Cotto M, Rocco T, et al. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:519-22.
31. Teo K, Montague T, Ackman M, and Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure: the relative importance of age, sex, and medical therapy. *Arch Intern Med* 1996;156: 1669-73.
32. Philbin EF, Santella RN, Rocco TA Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in older patients with heart failure and renal dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:302-8.
33. Houghton A, Cowley A. Why are angiotensin converting enzyme inhibitors underutilized in the treatment of heart failure by general practitioners? *Int J Cardiol* 1997;59:7-10.
34. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:733-8.
35. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, et al. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:518-26.
36. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16[suppl N]:107-10.
37. Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy: new objectives in congestive heart failure treatment. *Am J Cardiol* 1993;71:34A-39A.
38. Navhety A, Donker J, Nauta J, et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory high dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:A21-A28.
39. RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic heart failure [The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)]. *Am J Cardiol* 1996;78:902-7.
40. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
41. Narang G, Swedberg K, Cleland G. What is the ideal study design for evaluation of treatment of heart failure? Insights from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996;17:120-34.
42. NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19:481-9.
43. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, et al. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival study (ATLAS) [abstract]. *Eur Heart J* 1998;19:905-142.

## Appendix

### Steering Committee

Pr E. Aliot (Nancy), Dr Ch. Breton (St Max), Pr S. Briançon (Nancy), Pr Y. Juillièrè (Vandoeuvre), Dr K. Khalifé (Metz), Dr P.M. Mertès (Vandoeuvre), Dr J.L. Neimann (Metz), Pr J.P. Villemot (Vandoeuvre), Dr F. Zannad (Nancy).

### Investigators Committee

Dr S. Allam (Verdun), Dr Ph. Admant (Epinal), Dr N. Baille (Metz), Dr Ph. Bellanger (Chaumont), Dr R. D'Hôtel (Remiremont), Dr P. Dambrine (Freyming Merlebach), Dr J.F. Dodet (Nancy), Dr M. Graille (Nancy), Pr M. Kessler (Nancy), Dr J.L. Neimann (Metz), Dr G. Rebeix (St-Dizier), Dr Royer (Saint Avold), Dr J.P. Saulnier (Epinal), Dr J.Y. Thisse (Thionville), Dr B. Trutt (Strasbourg), Dr Ph. Vidal (Bar le Duc), M. Ch. Vuillemin (Nancy).

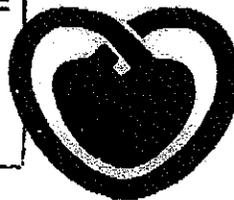
### Scientific Advisory Board

Pr F. Delahaye (Lyon), Pr P. Ducimetière (Paris), Dr F. Fagnani (Cachan), Pr L. Guize (Paris).

### Investigating participating centers

CHU (teaching hospitals) de Nancy: Hôpital Jeanne d'Arc, Hôpital Central, Hôpitaux de Brabois; Hôpitaux (community hospitals) de: Bar le Duc, Boulay, Briey, Creutzwald, Epinal, Forbach, Lunéville, Metz (Bon Secours, Saint Andre, Sainte Blandine, Hôpital d'instruction Des Armées Legouest), Mont Saint Martin, Neufchateau, Pont-à-Mousson, Rambervillers, Remiremont, Saint Avold, Saint Dié, St-Dizier, Sarrebourg, Sarreguemines, Saverne, Thionville, Verdun, Vittel; Cliniques (private hospitals): C. Bernard Metz, Essey, Peupliers Villerupt, Notre Dame Saint-Dié; Centres de réadaptation d'Abreschviller et de Niderviller.

REÇU COURRIER LE  
24 DEC. 2001  
C.L.C. NANCY



# European Journal of Heart Failure

Journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology

**Editor-in-Chief**

Prof. John G.F. Cleland  
Castle Hill Hospital  
Castle Road, Cottingham  
Kingston-upon-Hull, HU16 5JQ  
East Yorkshire, U.K.  
Tel: +44.1482.624087  
Fax: +44.1482.624085  
e-mail: [G.M.Porter@hull.ac.uk](mailto:G.M.Porter@hull.ac.uk)

AGENCE DE  
DÉV  
COURRIER  
28 DEC. 2001  
TRANSIMIS A

**Working Group on Heart Failure**

M. Komajda, *Chairman*  
H. Drexler, *Vice-chairman*  
H. Madeira, *Secretary*  
M. Nieminen, *Treasurer*  
K. Swedberg, *Past chairman*

18 December, 2001

Dr Faiez Zannad  
Centre D'Investigation Clinique (CIC)  
INSERM -CHU  
Hôpital Jeanne d'Arc  
BP 303  
54201 Dommartin-Les-Toul Cedex  
France

Dear Dr Zannad

**01/092ME Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction (Epical Study)**

Thank you for your revised manuscript. We are pleased to inform you that we have now accepted this for publication pending final review by our scientific writer. You will be receiving the proofs in due course.

Kind regards,

Yours sincerely

Professor John G F Cleland  
Editor-in-Chief

# European Journal of Heart Failure



Journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology

## Editor-in-Chief

Prof. John G.F. Cleland  
Castle Hill Hospital  
Castle Road, Cottingham  
Kingston-upon-Hull, HU16 5JQ  
East Yorkshire, U.K.  
Fax: +44.1482.624085  
e-mail: G.M.Porter@medschool.hull.ac.uk

## Working Group on Heart Failure

M. Komajda, *Chairman*  
H. Drexler, *Vice-chairman*  
G. Riegger, *Secretary*  
M. Nieminen, *Treasurer*  
K. Swedberg, *Past chairman*

13 September, 2001

Dr Faiez Zannad  
Centre D'Investigation Clinique (CIC)  
INSERM -CHU  
Hôpital Jeanne d'Arc  
BP 303  
54201 Dommartin-Les-Toul Cedex  
France

Dear Dr Zannad

**Manuscript No; 01/092ME**

**Manuscript Title: Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction (Epical Study)**

Thank you very much for your article. This has been accepted for publication in the European Journal of Heart Failure. However, there were a few comments from our reviewers, which I wonder if you could deal with quickly, as you see fit, and send one copy of the revised manuscript and a disk of the final version.

Yours sincerely

**Professor John G F Cleland**  
**Editor-in-Chief**

Elsevier Science, PO Box 211, 1000 AE, Amsterdam, The Netherlands  
tel. +31.(0)20 4853757; fax +31.(020) 4853432  
Internet address: <http://www.elsevier.nl/locate/ejheart>

# **ANTITHROMBOTIC THERAPY IS ASSOCIATED WITH BETTER SURVIVAL IN PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION (EPICAL STUDY)**

M. Echemann<sup>1-2</sup> PharmD, F. Alla MD<sup>1-2</sup>, S. Briançon<sup>1</sup> MD, Y. Juillière<sup>3</sup> MD, J.M Virion<sup>1-2</sup> MSc, P.M. Mertès<sup>3</sup> MD, JP Villemot<sup>3</sup>, MD and F. Zannad<sup>2-3-4</sup> MD PhD for the EPICAL Investigators<sup>5</sup>.

1. Service d'Epidémiologie et d'Evaluation cliniques - Hôpital Marin - CHU NANCY
2. Centre d'Investigation Clinique (CIC - INSERM) - CHU NANCY
3. Services de Cardiologie et de Chirurgie Cardiaque - CHU NANCY
4. Thérapeutique - Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré, NANCY.
5. and the participating hospitals in Lorraine, France

Correspondence: Faiez ZANNAD, CIC-INSERM-CHU Co n°34 54035 NANCY Cedex  
Tél : (33) 03.83.65.66.25. Fax : (33) 03.83.65.66.19.  
e.mail : f.zannad@chu-nancy.fr.

The EPICAL study was supported by a grant from the Hospital Program for Clinical Research (PHRC 1993) of the French Ministry of Health and from l'Association de Recherche et d'Information Scientifique en Cardiologie (ARISC)

## ABSTRACT

**Background:** In patients with congestive heart failure (CHF), clinical trials drugs have demonstrated the benefit of number of drugs on morbidity and mortality. Nevertheless so far, there is no published controlled study of long-term antithrombotic therapy among patients with CHF.

The aim of this work was to identify the relationship between cardiovascular drug use, especially antithrombotic therapy, and survival of CHF patients in current clinical practice, using an observational, population-based database.

**Methods:** EPICAL study (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) has identified prospectively all patients with severe CHF in the community of Lorraine. Inclusion criteria were age 20-80 years in 1994, at least one hospitalisation for cardiac decompensation, NYHA III/IV HF, ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$  or cardiothoracic index  $\geq 60\%$  and arterial hypotension or peripheral and/or pulmonary oedema. A total of 417 consecutive patients surviving at hospital discharge were included in the database. The average follow-up period was five years. Univariate Cox models were used to test the relationship of baseline biological and clinical factors to survival. Cardiovascular drugs prescription were tested in a multivariate Cox model adjusted by other known predictive factors.

**Results:** Duration of disease  $>$  one year, renal failure, serum sodium  $\geq 138$  mmol/l, old age, serious comorbidity, previous decompensation, high doses of furosemide and vasodilators use were independently associated with poor prognosis at one and five years. Oral anticoagulant, aspirin, lipid lowering drugs and beta blockers use were associated with better survival. There was no interaction between aspirin and angiotensin converting enzyme inhibitors use on survival.

**Conclusion:** Antithrombotic therapy use were associated with a better long term survival in our study population of severe CHF. These results together with other previously published circumstantial evidence urge for a prospective, controlled and randomised trial specifically designed to evaluate optimal oral anticoagulants and aspirin in patients with congestive heart

failure.

## KEYWORDS

Severe heart failure, antithrombotic treatment, survival and epidemiology

## INTRODUCTION

Despite significant advances in medical and surgical management, the prognosis of chronic heart failure (CHF) remains poor. It is associated with poor functional capacity, decreased quality of life, and increased morbidity and mortality risk [1-3]

In observational databases, mortality rates in CHF patients is high, averaging 30 to 50% at one year. In clinical practice mortality rate is much higher than in clinical trials [2-6].

Heart failure is associated with an hypercoagulable state, platelets activation and endothelial dysfunction [7]. Thromboembolic events may contribute to disease progression, ischemic events and cardiac sudden death. In the Framingham Heart Study, approximately 50% of all deaths in those who developed heart failure were “sudden”, this rate was also reported in clinical trials of drug therapy [8]. There is a need to identify patients at risk for thromboembolism in heart failure. Estimates vary regarding the risk of arterial and venous thromboembolism among these patients. Currently, the use of oral anticoagulants is usually indicated in CHF patients with atrial fibrillation, a previous thromboembolic event or known left ventricular thrombus. It is accepted but of uncertain efficacy in those with severe left ventricular dysfunction or dilatation and not indicated in unselected CHF patients with sinus rhythm [9].

The effects of long term antiplatelets or oral anticoagulants (antithrombotic agents) on survival in patients with congestive heart failure have not been investigated in prospective controlled trials. Moreover, it has been suggested that the benefit of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy may be decreased in CHF patients concomitantly treated with aspirin [10]. Epidemiological CHF studies carried out in general population may be useful to analyse the relationship between cardiovascular drug use and patients survival. The EPICAL (EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) study afforded such an opportunity. The objectives of this study were to identify the social, demographic, laboratory, clinical, and therapeutic factors associated

with long term five years survival of patients with severe heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.

## METHODS

The design and main results of the EPICAL study have been previously described [6]. Briefly, EPICAL was a prospective, observational, community-based epidemiological study undertaken to investigate the incidence, quality of life, prognosis and utilization of healthcare resources associated with severe heart failure in a large regional community in France. Every private and public hospital in the Lorraine region situated in the Northeast of France participated in the study. During year 1994, all patients presenting with severe heart failure and aged 20 to 80 years were systematically enrolled. The principal inclusion criteria included a left ventricular ejection fraction less than 30%, or a cardiothoracic ratio greater than or equal to 60% and hospitalisation for heart failure with dyspnea, stage III or IV of the NYHA classification, and arterial hypotension or peripheral and/or pulmonary oedema. In all, 2576 patients were registered, 499 of whom fulfilled all inclusion criteria and were included between January 1 and December 31, 1994. The present study concerned a subgroup of 417 patients surviving the index hospitalisation whose medical treatment records were complete (figure 1).

### 1. Data collection

The following data were recorded during hospitalisation : administrative and social characteristics, medical history as well as clinical and laboratory findings and drugs prescribed at discharge from the index hospitalisation (trade names, dosages and routes of administration). Data were collected on standardised forms with predefined items. The hospitalisation summary, contained in the discharge letter, was used for data capture after verification for coherence. One and five years after enrolment, survival status of all patients were recorded from administrative data and family doctors.

### 3. Data analysis

Bivariate statistical analysis (Pearson chi-square test or Fisher exact test) were applied to compare social, demographic, laboratory, clinical and therapeutic characteristics between patients taking or not taking antithrombotic therapy

Survival rates were estimated with Kaplan–Meier analysis. The follow up average period of patients was five years. An univariate analysis was performed to identify which variables had a significance level  $<0.20$  (Mantel-Cox test). A forward stepwise multivariate Cox model was used to identify the influence of clinical and biological baseline characteristics on survival (age, gender, etiology, previous decompensation, interventionnel treatment, angioplasty and pace-maker, serious comorbidity, type I and II diabetes, cardiac rhythm, heart conduction disturbances, history of phlebothrombosis or lower limb arteritis, heart rate, ejection fraction, Quetelet index, history of renal failure and/or serum creatinine  $>180\mu\text{mol/L}$ , duration of disease, alcohol habit, smoking, hyperlipidemia, serum potassium and sodium). Then, each therapeutic drug class was tested separately in the final multivariate Cox model. Finally, a last multivariate Cox model identified the relations between survival and cardiovascular drugs used at hospital discharge after adjusting for other predictive factors at five years. Results are reported as Relative Risk (RR) of death with 95% Confidence Interval (CI). The significant level for the variables retained in the multivariate models was set at 0.10 BMDP software was used for statistical analysis[11].

## RESULTS

The clinical features describing the study population are summarised in Table I. Ninety-eight patients (23.4%) were hospitalised in an academic hospital. Cardiovascular drug prescriptions at hospital discharge are described in Table II.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors were used in 312 patients (74.8%), aspirin in 129 (30.9%) and oral anticoagulants in 118 (28.3%). Among patients receiving an oral anticoagulant, only ten patients took also aspirin. Then, antithrombotic therapy (oral anticoagulants or aspirin) were used in 237 patients (56.8%). We defined three dose levels for furosemide and two dose levels dose for angiotensin converting enzyme inhibitors according to the usual recommendations.

The social, demographic, laboratory, clinical and therapeutic factors significantly related to oral antithrombotic therapy prescription at the 0.05 significance level in univariate analysis are presented in Table III.

There was no differences for age ( $\leq 60$  years 57.3%, ]60-70] 57.1%, ]70-80] 56.1%  $p=0.97$ ), history of phlebo-thrombosis ( $p=0.47$ ) or heart conduction disturbances (normal 54.3%, disorders 57.8%  $p=0.22$ ) in antithrombotic therapy users compared to non users. Nevertheless, there were some expected differences between patients with and without antithrombotic therapy in univariate analysis. For example, patients on oral anticoagulants had more frequently atrial arrhythmias and ischemic heart disease etiology.

Overall, one and five-year overall survival rates were respectively 75% (105 deaths), and 36% (257 deaths) in the all studied cohort. The use antithrombotic therapy was significantly associated with a better survival (Figure 2).

The influence between survival, cardiovascular drugs, clinical and biological baseline characteristics in multivariate analysis are described in table IV. Recent diagnosis of heart failure ( $< 1$  year), age below to 70 and over 60 years, serum sodium  $\geq 138$  mmol/l and absence of renal impairment, serious comorbidity or no previous decompensation were associated with better survival.

Use of aspirin, oral anticoagulants, lipid lowering drugs and beta blockers were independently associated with better survival at five years after adjustment for other known factors. No significant interaction between aspirin and ACE inhibitor therapy on survival was found.

## DISCUSSION

There are few available pragmatic, community-based and observational epidemiological studies reporting full data on cardiovascular drugs prescription. The EPICAL study covers a wide geographical area and diverse hospital types. To our knowledge, our study is the only which report, at five years, the relations between survival and cardiovascular drug use, with special reference to antithrombotic therapy use at hospital discharge, in patients with advanced heart failure.

Although there has never been a randomised trial of aspirin for thromboembolism risk reduction, the efficacy of aspirin as an antithrombotic agent is well established. Moreover, aspirin can cause bleeding complications but this occurs less frequently than with anticoagulant agents. In our study, only few patients had received concomitantly aspirin and an oral anticoagulant: 8% in our study as compared 18% in SOLVD trial [12]. Whether oral anticoagulant should be preferred to aspirin in patients with CHF is still an open question [13].

Because of the observational design of the study, patients were not randomised to receive antithrombotic therapy. As a consequence, significant differences in baseline characteristics were inevitable and patients taking antithrombotic agents were probably at lower risk as can be judged from their baseline clinical and biological factors. Therefore, using multivariate Cox models, we studied associations between drug treatment and survival after adjustment for other classical biological and clinical prognostic factors such as age, renal function, serum sodium level, and the duration of the disease [6,8,14,15].

As could be expected, high doses of furosemide were associated with poor prognosis, reflecting the fact that higher doses are used in severe patients. Alternatively, diuretic therapy could contributed to the progression of disease by activating neuroendocrines systems [14]. Even if in 1994, only few heart failure patients took beta blockers, they were associated with a lower mortality in our study in agreement with recent randomized trials [16]. These results underline the usefulness of observational studies such as EPICAL. Moreover, oral anticoagulants, aspirin and lipid lowering drugs were

associated with better survival in patients with advanced heart failure in our observational study.

Oral anticoagulants and aspirin were each independently associated with better long term survival estimated as a two-fold increase at 5 years. Our results extend the findings of SOLVD clinical trial subgroup analyses (warfarin RR=0.76 [0.65-0.89]) and antiplatelet agents (RR=0.82 [0.73-0.92]) at an average three years follow-up [12,17]. In the SAVE trial which included post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction  $\leq 40\%$  [18], patients receiving warfarin or aspirin had a reduced stroke relative risk (81% and 56% respectively) as compared to patients receiving no antithrombotic therapy. Our results suggest that the benefit of antithrombotic therapy may be even greater in the “real world” patients compared to patients selected in clinical trials.

Otherwise, angiotensin converting enzyme inhibitors prescription was associated with a better survival in univariate analysis but not in the multivariate Cox model because of the negative correlation between angiotensin converting enzyme inhibitors use and renal failure. Indeed, we have previously demonstrated in the same EPICAL cohort that renal failure was associated with a higher rate of non prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors in our previous work [19]. The interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors is controversial. Clinical trials has suggested a lower benefit of ACE inhibitors in patients treated with aspirin [10,12]. In our study no interaction was identified.

In recent heart failure trials, the rate of stroke was relatively low, ranging from 1.3% to 3.5% per year, and was not related to the severity of heart failure [20], although there is some evidence that the rate of stroke was inversely proportionnal to ejection fraction [18,21]. The incidence of stroke and thromboembolism is significantly higher in the presence of atrial and left ventricular dilatation, particularly in severe left ventricular dysfunction. Thus, it may be postulated that oral anticoagulant may be useful, at least in patients at highest risk for thromboembolism (e.g, those with atrial fibrillation, mechanical valve replacement, or known thrombus). Unfortunately, oral anticoagulants use exposes to an increased risk of major bleedings and requires supervision of

treatment in order to avoid potential hazardous drug interactions.

To date, it's not advisable to treat all severe heart failure patients with ventricular dysfunction with oral anticoagulants because neither the decision to initiate anticoagulation nor the intensity of anticoagulation was specified or controlled as part of any study protocol for CHF patients.

The combination of atrial fibrillation and heart failure is associated with a particularly high risk of thromboembolism which is reduced by long term treatment with warfarin. Nevertheless, there is conflicting evidence of benefit from routine antithrombotic treatment in patients with heart failure in sinus rhythm although anticoagulation should be considered in the presence of a mobile ventricular thrombus, atrial fibrillation, and severe left ventricular dilatation.

Large scale, prospective randomised controlled trials of antithrombotic treatment in heart failure are in progress, such as the WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure) study and HELAS (HEart failure Long term Antithrombotic Studuy) [22]; the full results are awaited with interest [20,23].

## CONCLUSION

Although EPICAL is an observational study, our results suggest that antithrombotic therapy (oral anticoagulants and aspirin) may be useful as part of the treatment of patients with advanced heart failure. These results support the conduct of a clinical trial investigating the effects of long term antithrombotic therapy in patients with heart failure. The results of such trials will determine which antithrombotic therapy, if any, should be indicated in the routine management of patients with heart failure.

*Steering Committee:*

Pr E. Aliot (Nancy), Dr Ch. Breton (St Max), Pr S. Briançon (Nancy), Pr Y. Juillièrè (Vandoeuvre), Dr K. Khalifè (Metz), Dr P.M. Mertès (Vandoeuvre), Dr J.L. Neimann (Metz), Pr J.P. Villemot (Vandoeuvre), Dr F. Zannad (Nancy)

*Investigators Committee:*

Dr S. Allam (Verdun), Dr Ph. Admant (Epinal), Dr N. Baille (Metz), Dr Ph. Bellanger (Chaumont), Dr R. D'Hôtel (Remiremont), Dr P. Dambrine (Freyding Merlebach), Dr J.F. Dodet (Nancy), Dr M. Graille (Nancy), Pr M. Kessler (Nancy), Dr J.L. Neimann (Metz), Dr G. Rebeix (St Dizier), Dr Royer (Saint Avold), Dr J.P. Saulnier (Epinal), Dr J.Y. Thisse (Thionville), Dr B. Trutt (Strasbourg), Dr Ph. Vidal (Bar le Duc), M. Ch. Vuillemin (Nancy)

*Scientific Advisory Board:*

Pr F. Delahaye (Lyon), Pr P. Ducimetière (Paris), Dr F. Fagnani (Cachan), Pr L. Guize (Paris)

*Investigating participating centers:*

CHU (teaching hospitals) de Nancy: Hôpital Jeanne d'Arc, Hôpital Central, Hôpitaux de Brabois; Hôpitaux (community hospitals) de: Bar le Duc, Boulay, Briey, Creutzwald, Epinal, Forbach, Lunéville, Metz (Bon Secours, Saint Andre, Sainte Blandine, Hôpital d'instruction des Armées Legouest), Mont Saint Martin, Neufchâteau, Pont-à-Mousson, Rambervillers, Remiremont, Saint Avold, Saint Dié, Saint-Dizier, Sarrebourg, Sarreguemines, Saverne, Thionville, Verdun, Vittel; Cliniques (private hospitals): C. Bernard † Metz, Essey, Peupliers † Villerupt, Notre Dame † Saint-Dié; Centres de réadaptation d'Abreschviller et de Niderviller.

## REFERENCES

- [1] Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88: 107-115.
- [2] McAlister FA, Teo KK, Taher, M, and al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:87-94.
- [3] Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersch BJ, et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1143-1150.
- [4] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1986; 314:1547-1552.
- [5] Saxon L, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-65.
- [6] Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:734-742.
- [7] Jaffri SM, Cleland J, Massie M. Is there a role for warfarin or aspirin therapy in heart failure? *Heart Fail Rev* 1997; 1:271-276.

- [8] Cowie Mr, Mosterd A, Wood DA, and al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:208-225.
- [9] Koniaris L, Goldhaber S. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:745-748.
- [10] Nguyen K, Aurnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction : subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997; 79:115-119.
- [11] Dixon WJ. *BMDP Statistical software Manual*. Berkeley, Calif: university of California Press; 1992.
- [12] Al-Khadra A, Salem D, Rand W, Udelson J, Smith J, Konstam M. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:749-753.
- [13] Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, Findley IN et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995;74:215-219.
- [14] Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS and Komadja M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:696-710.
- [15] Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, and al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203-210.

- [16] Bristow MR.  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-569.
- [17] Al-Khadra A, Salem D, Rand W, Udelson J, Smith J, Konstam M. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:419-425.
- [18] Loh E, Sutton MS, Wun CC et al. Ventricular dysfunction predicts stroke following myocardial infarction. *N Engl Med* 1997;336:251-7.
- [19] Echemann M, Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertès PM, Virion JM and Villemot JP. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: the EPICAL study. *Am H J* 2000;139:624-31.
- [20] Pullicino PM, Halperin JL, and Thompson JLP. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000;54:288-294.
- [21] Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, and Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79:909-913.
- [22] Cokkinos DV, Toutouzas PK. Antithrombotic therapy in heart failure: a randomized comparison of warfarin vs. aspirin (HELAS). *Eur J of Heart Fail* 1999; 1:419-423.
- [23] Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. *ABC of heart failure*. Management: digoxin and other inotropes,  $\beta$  blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. *BMJ* 2000; 320:495-498.

Figure 1. Selection process for patient enrolment

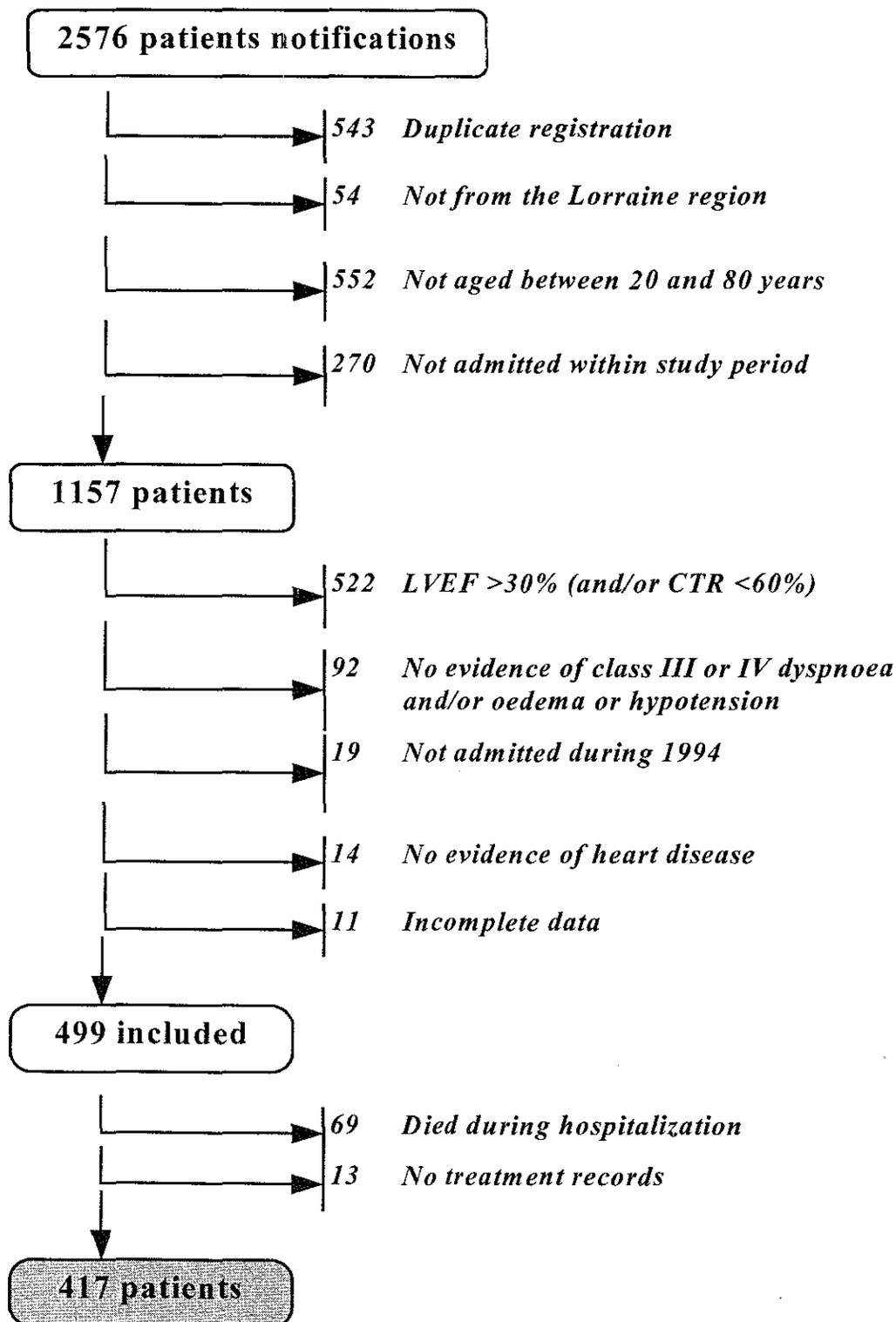


Table I. Clinical characteristics of patients surviving at hospital discharge

	All cases N=417
male (%)	75
age (years)	65 +/-10
ischemic etiology* (%)	45
LVEF <sup>†</sup> (%)	22 +/-5
atrial fibrillation (%)	24
history of interventional therapy (%)	27
history of decompensation (%)	10
smoker (%)	59
hypertension (%)	43
first diagnosis of cardiac disease (%)	
< one year	27
1-5 years	27
5-10 years	20
> 10 years	26
body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26 +/-5
heart rate (beats/min)	84 +/-16
serum sodium (mmol/L)	139 +/-4
serum potassium (mmol/L)	4.2 +/-0.5
serum creatinine (mmol/L)	124 +/-52

\*ischemic etiology was defined in our study by the presence of at least one of the following criteria: history of acute myocardial infarction or typical angina with ischemic signs or significant coronary artery narrowing on coronary angiogram or history of coronary angioplasty or coronary artery bypass graft

<sup>†</sup>LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction. This measurement was available in 394 patients (94.5% of total). The remaining patients were selected on a baseline cardiothoracic ratio >0.6. This subgroup was not significantly different from the rest of the cohort. Excluding it from analysis did not change the results of the study.

Table II Cardiovascular drugs at hospital discharge

	Total (N=417)	
	n	%
Diuretics	404	96.9
furosemide	376	90.1
< 40mg/d	128	30.6
[40-120] mg/d	139	33.3
> 120 mg/d	107	25.6
Potassium-sparing-diuretics	47	11.3
Potassium supplementation	275	66.0
Digitalis	207	49.6
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	312	74.8
optimal doses [18]	194	46.5
Amiodarone	140	33.5
Nitrates	170	40.7
Others vasodilators*	62	14.8
Calcium antagonists	53	12.7
Beta-blockers	22	5.3
Antiplatelets agents	133	31.9
Aspirin	129	30.9
Oral anticoagulants	118	28.3
Aspirin and oral anticoagulants	10	2.4
Insulin or oral antidiabetics drugs	55	13.2
Lipid lowering drugs	55	13.2
Class I antiarrhythmic drugs	13	3.1

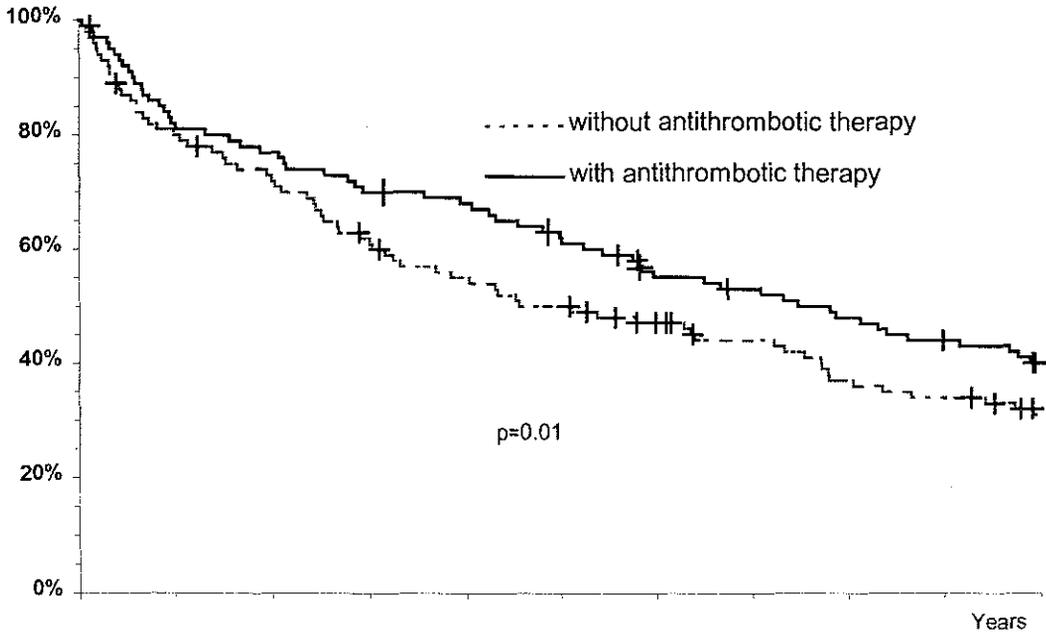
\*others vasodilators than angiotensin-converting-enzyme inhibitors or nitrates (alpha blockers, diazoxide, minoxidil, nitroprussiate, molsidomine and nicorandil)

Table III: Comparison between patients taking and patients not taking antithrombotic therapy

		Total (N=417)	with antithrombotic therapy (n=237)	p*
men		314	185 (58.9)	0.13
women		103	52 (50.5)	
LVEF <sup>†</sup> (n=394)	≤18.5	300	159 (53.0)	<10 <sup>-3</sup>
	>18.5	94	68 (72.3)	
first diagnosis of cardiac disease	< one year	113	53 (46.9)	0.02
	1-5 years	112	61 (54.5)	
	5-10 years	83	54 (65.1)	
	> 10 years	108	69 (63.9)	
ischemic etiology	yes	187	129 (69.0)	<10 <sup>-4</sup>
	no	230	108 (47.0)	
atrial arrhythmia	yes	101	65 (64.3)	0.08
	no	316	172 (54.4)	
previous interventional treatment <sup>#</sup>	yes	114	82 (71.9)	<10 <sup>-3</sup>
	no	303	155 (51.2)	
hyperlipidemia	yes	115	77 (67.0)	0.01
	no	302	160 (53.0)	
smoker	yes	245	150 (61.2)	0.03
	no	172	87 (50.6)	
alcohol habits	yes	75	37 (49.3)	0.14
	no	342	200 (58.5)	
use of angiotensin converting enzyme inhibitor	yes	312	186 (59.6)	0.05
	no	105	51 (48.6)	
use of lipid lowering drugs	yes	32	23 (71.9)	0.07
	no	385	214 (55.6)	
use of amiodarone	yes	140	90 (64.3)	0.02
	no	277	147 (53.1)	
use of spironolactone	yes	39	27 (69.2)	0.10
	no	378	210 (55.5)	
use of beta blockers	yes	22	16 (72.7)	0.12
	no	395	221 (55.9)	
use of potassium supplementation	yes	275	163 (59.3)	0.16
	no	142	74 (52.1)	

\*Pearson  $\chi^2$ ; <sup>†</sup>LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction, <sup>#</sup>previous interventional treatment = coronary artery bypass, percutaneous angioplasty, implantable fibrillator, vascular prosthesis, pace-maker or an other cardiac surgery ; other factors with a level of significance exceeding 0.05 included: type of hospital (academic vs nonacademic), dependency, occupation (workers, retired and other) hypertension, body mass index, renal impairment (history of kidney disease and/or serum creatinine>180 $\mu$ mol/l), previous CHF decompensation, serious comorbidity, previous phlebo-thrombosis, diabetes mellitus (type I and II), heart conduction, history of lower limb arteritis, serum sodium and potassium, heart rate and the use of following medications: digitalis, diuretics, calcium channel blockers, nitrates, vasodilators, class I antiarrhythmic drugs, and insulin or oral antidiabetic drugs.

Figure 2: Kaplan-Meier survival of patients taking or not taking antithrombotic therapy (oral anticoagulants or aspirin) at five years



Time (years)	1	3	5
<b>Patients with antithrombotic therapy n=236</b>			
Pts (n)	181	125	90
Deaths (n)	54	105	138
<b>Survival (%)</b>	<b>77.0</b>	<b>55.1</b>	<b>40.4</b>
95% CI	[71.7-82.4]	[48.7-61.5]	[34.1-46.8]
<b>Patients without antithrombotic therapy n=180</b>			
Pts (n)	127	79	45
Deaths (n)	51	94	119
<b>Survival (%)</b>	<b>71.5</b>	<b>47.0</b>	<b>31.0</b>
95% CI	[64.9-78.1]	[39.6-54.3]	[24.0-38.0]

Table IV: Relationship between cardiovascular drugs use and survival after adjustment for biological and clinical mortality risk factors (multivariate analysis)



		RR	CI (95%)
age (years)	≤60	1.0	
	]60-70]	1.7	1.2-2.4
	]70-80]	2.0	1.4-2.9
renal impairment <sup>£</sup>		1.9	1.4-2.7
serum sodium ≥ 138mmol/l		0.7	0.5-0.8
duration of disease	< 1year	1.0	
	[1-5]years	1.5	1.0-2.1
	[5-10]years	2.5	1.7-3.6
	> 10years	1.8	1.3-2.7
previous decompensation		1.4	1.0-1.8
serious comorbidity <sup>‡</sup>		1.4	1.1-1.8
oral anticoagulants		0.6	0.4-0.8
aspirin		0.7	0.5-0.9
vasodilators (other than angiotensin converting enzyme inhibitors or nitrates)		1.4	1.0-2.0
furosemide > 120mg/d		1.6	1.2-2.2
lipid lowering drugs		0.6	0.3-1.0
beta blockers		0.5	0.3-1.0

RR = relative risk, CI = confidence interval, <sup>£</sup>renal impairment = history of kidney disease and/or serum creatinine >180µmol/l, <sup>‡</sup>serious comorbidity = history of presence of cancer, cirrhosis, chronic broncho-pneumopathy, peripheral arteriosclerosis or cerebral vascular disease.

Nom : Mademoiselle ECHEMANN  
Prénom : Muriel

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

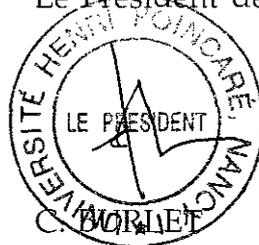
en BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT

Spécialité : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 21 janvier 2001 n° 618

Le Président de l'Université



## Résumé

L'insuffisance cardiaque constitue un grave problème de santé publique dans les pays industrialisés. Sa prévalence et son incidence augmentent parallèlement au vieillissement de la population. De nombreux essais ont démontré l'efficacité de médicaments, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les bêta bloquants. Cependant, les études épidémiologiques démontrent que les résultats des essais ne sont pas toujours appliqués en pratique clinique.

L'objectif de notre travail était de décrire la prise en charge thérapeutique des insuffisants cardiaques sévères, d'identifier ses déterminants et ses interactions avec le pronostic.

Notre travail a concerné une cohorte prospective de 499 insuffisants cardiaques sévères âgés de 65 ans en moyenne identifiés en Lorraine en 1994 dans le cadre du programme EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine). Parmi les 417 patients vivants à la sortie de l'hospitalisation incluant un traitement médicamenteux, 75% prenaient des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dont 40% à des doses non optimales. Les facteurs indépendants de non prescription étaient l'âge et l'insuffisance rénale. Les taux de survie à un an et à 5 ans étaient respectivement de 75% et 36%. Les prescriptions d'anticoagulants oraux, d'aspirine, d'hypolipémiants et de bêta bloquants étaient associées à un meilleur pronostic à 5 ans.

Ces résultats soulignent :

1. L'hiatus qui existe entre les recommandations basées sur les preuves issues des essais cliniques d'une part et les prescriptions réelles décrites par notre étude d'observation. Les discordances portent souvent sur la prise en charge de catégories de patients peu représentés (sujets très âgés) voire exclus (insuffisants rénaux) des essais cliniques
2. Le besoin d'essais prospectifs randomisés des thérapeutiques antithrombotiques dans l'insuffisance cardiaque chronique.

---

Therapeutic treatment of severe heart failure patients: description, determinants and interaction with prognosis

---

## Abstract

Heart failure remains a serious problem of public health in the industrialized countries. Its prevalence and its incidence increase in parallel with the ageing of the population. Many clinical trials have demonstrated the incontestable benefit of drugs as angiotensin converting enzyme inhibitors or beta-blockers. Nevertheless, the epidemiological studies show that results don't always applied in clinical practice.

The aim of our work was to describe the therapeutic treatment of severe heart failure patients, to identify its determinants and its interactions with the prognosis.

Our work concerned a prospective cohort of 499 severe heart failure patients, with the age of 65 years on average identified in Lorraine in 1994 in the EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) study. Among 417 patients surviving after the index hospitalization with completed treatment records, 75% took angiotensin converting enzyme inhibitors but 40% at non optimal doses. The independent factors of non prescription were old age and renal impairment. The one and five years survival rate were respectively 75% and 36%. Oral anticoagulants, aspirin, lipid lowering and beta-blockers prescriptions were associated with a better survival rate at five years.

These results underline:

1. The hiatus that exists between the recommendations based on proofs from clinical trials and the real prescriptions described in our observational study. The discrepancies are often in relation to patients without fair representation (subjects very old) or to patients excluded (kidney failure) from clinical trials.
2. The need of prospective randomised trials with antithrombotic therapy in the treatment of chronic heart failure.

---

**Discipline :** Epidémiologie et santé publique

---

**Mots-clés :** insuffisance cardiaque sévère, épidémiologie, thérapeutiques médicamenteuses, pronostic, pratique clinique

---

## Intitulé et adresse du laboratoire :

Equipe d'accueil 3447 : Lésions - Réparations - Remodelage cardiaque et artériel.

Faculté de Médecine 9, avenue de la Forêt de Haye B.P.184 54505 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex.