

Université de Montréal

Association entre la polypharmacie aux médicaments
cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de
mortalité chez les patients nouvellement diagnostiqués
d'une insuffisance cardiaque au Québec

Par Eliane Disso

Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade maîtrise en
épidémiologie

Février, 2021

© Eliane Disso, 2021

Ce mémoire intitulé

Association entre la polypharmacie aux médicaments
cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de
mortalité chez les patients nouvellement diagnostiqués
d'une insuffisance cardiaque au Québec

Présenté par

Eliane Disso

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-Pierre Sylvestre

Président-rapporteur

Mireille Schnitzer

Directrice de recherche

Sylvie Perreault

Codirectrice de recherche

Bernard-Simon Leclerc

Membre du jury

Résumé

Contexte : La polypharmacie et le taux de mortalité des patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) croissent avec l'âge. Cependant, le lien entre la polypharmacie et la mortalité des malades d'IC est peu documenté au Canada. Il paraît donc nécessaire d'étudier l'association entre la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de mortalité chez les patients âgés (≥ 66 ans), dont un diagnostic récent d'IC a été posé.

Méthodes : À partir de deux bases de données administratives du Québec, une cohorte de patients âgés avec un diagnostic récent d'IC entre 1998 et 2015 a été constituée. Un devis cas-témoin imbriqué dans cette cohorte a permis d'apparier les cas de décès aux contrôles sur l'âge, le sexe et leur durée de suivi. La polypharmacie a été évaluée dans les trois derniers mois précédant la date de décès des patients. La relation entre le risque de mortalité et la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires (≥ 5 médicaments) et non cardiovasculaires (≥ 6 médicaments) a été testée par application d'une régression logistique conditionnelle ajustée aux comorbidités et aux médicaments cardiovasculaires.

Résultats : L'échantillon comportait 1530 cas d'âge moyen de 83,4 ans. Parmi eux, 98,6 % présentaient au moins une comorbidité. Leur prévalence d'exposition à la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires était de 65,0 % et celle aux médicaments non cardiovasculaires de 63,9 %. Les données montraient une réduction importante du nombre de médicaments dans le dernier mois précédant la date de décès. Les analyses, ajustées aux comorbidités et aux médicaments cardiovasculaires, ont révélé que les patients exposés à la polypharmacie ≥ 6 médicaments non cardiovasculaires avaient 1,43 fois le risque de mortalité (IC 95 % : 1,28-1,60), comparés aux patients avec une polypharmacie < 6 médicaments non cardiovasculaires. En revanche, cette association était non significative pour les aînés avec une polypharmacie ≥ 5 médicaments cardiovasculaires (OR=0,91; IC 95 % : 0,79-1,04).

Conclusion : Cette étude a révélé une association positive entre la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires et le risque mortalité chez les patients âgés nouvellement diagnostiqués d'une IC.

Mots-clés : Polypharmacie, Mortalité, Insuffisance cardiaque, Personnes âgées, Médicaments cardiovasculaires, Médicaments non cardiovasculaires.

Abstract

Background : Polypharmacy and the mortality rate of heart failure (HF) patients increase with age. However, the link between polypharmacy and HF patients mortality is poorly documented in Canada. Therefore, it's necessary to study the association between polypharmacy with cardiovascular and non-cardiovascular drugs and the risk of mortality in elderly (≥ 66 years) newly diagnosed HF patients.

Methods : Using two Quebec administrative databases, a cohort of elderly patients with a recent diagnosis of HF between 1998 and 2015 was established. A nested case-control design study allowed the cases of death to be matched to controls on age, sex and duration of the follow-up. Polypharmacy was assessed in the last three months prior to the date of patient death. The relationship between mortality risk and polypharmacy to cardiovascular (≥ 5 drugs) and non-cardiovascular (≥ 6 drugs) drugs was tested using conditional logistic regression adjusted for comorbidities and cardiovascular drugs.

Results : The sample consisted of 1530 cases with a mean age of 83.4 years. Among them, 98.6% had at least one comorbidity. Their prevalence of polypharmacy to cardiovascular drugs was 65.0% and 63.9% to non-cardiovascular drugs. The data showed a significant reduction in medications was seen in the last month the date of death. Comorbidities and cardiovascular drugs adjusted analyses reported that patients with polypharmacy ≥ 6 non-cardiovascular drugs had 1.43 times the risk of mortality (95 % CI : 1.28-1.60) compared to patients with polypharmacy < 6 non-cardiovascular drugs. On the other hand, this association wasn't statistically significant for elderly with polypharmacy ≥ 5 cardiovascular drugs (OR=0.91; 95 % CI : 0.79-1.04).

Conclusion : This study found a positive association between polypharmacy with non-cardiovascular drugs and the risk of mortality in elderly patients newly diagnosed with HF.

Keywords : Polypharmacy, Mortality, Heart Failure, Elderly, Cardiovascular Drugs, Non-Cardiovascular Drugs

Tables des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Tables des matières	iii
Listes de sigles et abréviations	vii
Remerciements	viii
Listes de figures	ix
Listes de tableaux	x
Introduction	1
Chapitre I Recension des écrits	4
1. Définition	5
2. Épidémiologie	5
2.1 Incidence	5
2.2 Prévalence	8
2.3 Mortalité.....	9
3. Étiologie, typologie et comorbidités	10
3.1 Étiologie.....	10
3.2 Types d'insuffisance cardiaque.....	11
3.3 Comorbidités.....	12
3.3.1 Comorbidités de type cardiovasculaire.....	13
a Cardiopathies ischémiques.....	13
b Arythmies cardiaques	14
c Hypertension artérielle	14
d Maladie artérielle périphérique	15

3.3.2	Comorbidités de type non cardiovasculaire.....	15
a	Diabète	16
b	Maladie pulmonaire obstructive chronique.....	16
c	Insuffisance rénale.....	16
d	Maladies du foie	17
e	Hémorragies majeures.....	18
4.	Insuffisance cardiaque et prise en charge.....	18
4.1	Directives de prise en charge	18
4.2	Prise en charge considérant le type d'insuffisance cardiaque.....	21
4.3	Prise en charge considérant la présence de comorbidités	21
4.3.1	Prise en charge et comorbidités cardiovasculaires	21
4.3.2	Prise en charge et comorbidités non cardiovasculaires	22
5.	Polypharmacie : historique et études antérieures	23
5.1	Historique du terme.....	23
5.2	Études antérieures : lien entre la polypharmacie et le risque de mortalité.....	24
6.	Synthèse	26
Chapitre II Objectifs et hypothèses de recherche		27
1.	Objectifs de recherche	28
2.	Hypothèses de recherche	28
Chapitre III Méthodologie		29
1.	Source de données	30
2.	Description de la cohorte d'origine	31
2.1	Population source.....	31
2.2	Date de référence	31
2.3	Critères d'inclusion.....	32

2.4	Critères de non-inclusion	32
2.5	Durée de suivi des participants	32
3.	Devis d'étude.....	32
3.1	Définition	33
3.2	Justification du choix du devis.....	33
3.3	Schéma de l'étude	34
4.	Population d'étude.....	34
4.1	Description du processus de sélection des cas et des témoins	35
4.2	Définition et processus d'appariement.....	35
5.	Puissance de l'étude	36
6.	Description des variables	37
6.1	Issue d'intérêt.....	37
6.2	Exposition d'intérêt.....	37
6.3	Covariables	38
7.	Analyses statistiques	38
8.	Considérations éthiques.....	40
Chapitre IV Présentations des résultats		41
1.	Sélection des patients de la cohorte d'origine	42
2.	Données démographiques et cliniques de la cohorte d'origine	43
3.	Mortalité au cours du suivi.....	45
4.	Sélection des cas et des témoins.....	48
5.	Données démographiques et cliniques des cas et témoins	49
6.	Profil d'usage des médicaments	50
7.	Associations entre la polypharmacie et la mortalité des patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque	52

8. Analyse de sous-groupes	54
Chapitre V Discussion	58
1. Discussion des résultats.....	59
2. Forces et limites de l'étude.....	62
3. Implications en santé publique.....	65
Conclusion.....	67
Références bibliographiques	68
Annexes.....	xi
Annexe 1. Estimation de la puissance à partir du logiciel PASS.....	xi
Annexe 2. Définitions des codes de diagnostics des pathologies	xii
Annexe 3. Dénomination commune des médicaments intégrés à la définition de la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires	xv
Annexe 4. Dénomination commune des médicaments intégrés à la définition de la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires	xvi

Listes de sigles et abréviations

ARA II	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
CIM-10	Codification internationale des maladies, neuvième édition
CIM-9	Codification internationale des maladies, dixième édition
DOAC	Direct oral anticoagulants
EIQ	Étendue interquartile
HR	Rapports des risques
IC	Insuffisance cardiaque
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICFEm	Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection moyenne
ICFEp	Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée
ICFER	Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite
IECA	Inhibiteurs d'enzymes de conversion de l'angiotensine
IRAN	Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine
IRC	Insuffisance rénale chronique
MAP	Maladie artérielle périphérique
Med-Écho	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MIC	Mortalité toutes causes confondues des patients âgés diagnostiqués d'IC
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation mondiale de la santé
RC	Rapport de cotes
RAMQ	Régime d'Assurance Maladie du Québec
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mes directrices Dre Mireille Schnitzer et Dre Sylvie Perreault, pour leur accessibilité, leur dévouement et leurs conseils. Cet ensemble accentué par leur exigence a largement contribué à alimenter mes réflexions.

Je tiens à remercier Marc Dorais pour sa disponibilité et son appui statistique.

Mes remerciements vont également à l'endroit de tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la matérialisation de ce travail.

Enfin, je remercie les membres du jury qui prendront part à l'examen de ce mémoire.

Listes de figures

Figure 1 : Processus de prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque (Yancy et al., 2013; Ezekowitz et al., 2017).....	20
Figure 2 : Schéma de l'étude.....	34
Figure 3 : Critères de sélection de la cohorte d'origine	42
Figure 4 : Mortalité cumulative sur un an de la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires (A) et non cardiovasculaires (B)	46
Figure 5 : Mortalité cumulée sur une année selon le type d'insuffisance cardiaque	47
Figure 6 : Sélection des cas et des témoins	48
Figure 7 : Profil d'usage des médicaments dans les mois précédant la date de survenue des cas .	51

Listes de tableaux

Tableau 1 : Incidence de l'IC par sexe (rapport d'études de 1971 à 2014).....	7
Tableau 2 : Prévalence de l'IC par sexe (rapport d'études de 1992 à 2014).....	8
Tableau 3 : Mortalité toutes causes confondues chez des patients avec un diagnostic d'IC entre 1980 et 2014.....	9
Tableau 4 : Modèles d'analyses effectués.....	40
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec un diagnostic d'IC et selon le type d'IC	43
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques des cas et témoins	49
Tableau 7 : Évaluation des associations brutes et ajustées entre la polypharmacie et le risque de mortalité toutes causes confondues des patients avec un diagnostic d'IC	52
Tableau 8 : Évaluation des associations entre la polypharmacie et le risque de mortalité toutes causes confondues selon le type d'IC diagnostiqué.....	54

Introduction

Près de 1,6 million de Canadiens vivent avec une maladie du cœur. L'insuffisance cardiaque (IC) est l'une des plus fréquentes et touche environ 3,6 % d'adultes dans le pays (1). Les personnes atteintes d'IC ont six fois un risque supérieur de mortalité toutes causes confondues comparativement à celles non atteintes (1). De plus, sa prévalence augmente considérablement avec l'âge, ce qui complexifie sa prise en charge thérapeutique, compte tenu de la multitude de pathologies chroniques à laquelle elle est associée. En effet, la multimorbidité intensifie les prescriptions de médicaments, accentuant ainsi le risque d'affections iatrogènes (2) : c'est-à-dire que l'usage de médicaments peut déclencher de nouveaux effets néfastes distincts de ceux qu'il est censé soigner. D'où on observe la surgescence du problème lié à la polypharmacie.

La polypharmacie est caractérisée comme la consommation simultanée, voire excessive, de plusieurs médicaments par le patient. Elle est un phénomène complexe qui ne trouve jusqu'à présent aucune définition consensuelle au sein de la communauté scientifique (3,4). Toutefois, la littérature dénote la récurrence d'emploi du terme polypharmacie comme l'usage de plus de quatre médicaments par jour (4,5). Cette définition reste limitée, car elle ne tient pas compte de l'innocuité des médicaments (4). En effet, la quantité de médicaments, consommée simultanément, est un paramètre pouvant mener à de mauvaises comparaisons. Plus précisément, le paramètre ne permet point la discrimination entre une personne prenant cinq médicaments à faible toxicité et celle qui en prend cinq, à toxicité élevée. Alternativement, certains auteurs emploient le groupe de mots « polypharmacie excessive » pour désigner la consommation de 10 médicaments ou plus. Mais, celui-ci reste très peu exploré dans les études bien qu'il soit indexé comme un prédicteur d'hospitalisation et de mortalité chez les patients âgés (6–8). Par ailleurs, une enquête menée auprès d'aînés québécois atteints d'IC relevait que de 2012 à 2013, 75 % d'entre eux consommaient 10 médicaments (9). Cette consommation élevée de médicaments est favorisée par certains attributs communément appelés facteurs de risque.

Les facteurs de risque rapportés à la polypharmacie sont essentiellement l'âge et les comorbidités (3,4). Compte tenu de la diversité observée pour sa définition, sa prévalence réelle

n'est pas connue. Toutefois au Canada, on dénombre en moyenne une prescription de 6,9 catégories de médicaments différents chez les personnes âgées. Les médicaments pour le traitement d'affections cardiovasculaires représentent 50 % des plus prescrits (10). D'un autre côté, une enquête canadienne, définissant la polypharmacie comme l'utilisation de cinq médicaments ou plus, relevait que les aînés avec plus de trois maladies chroniques avaient un taux de polypharmacie de 62 % contre 6 % des aînés sans aucune affection chronique (11), ce qui correspond à une consommation moyenne en médicaments estimée à 5,9 chez les personnes âgées avec plus de trois comorbidités contre 1,3 en absence d'autres pathologies (11). Autrement dit, les affections chroniques sous-jacentes sont en grande partie responsables d'un taux élevé de la polypharmacie chez une population âgée.

Conséquemment, la consommation de plusieurs médicaments a été associée à plusieurs évènements négatifs (5,11,12). Ces derniers sont notamment, les coûts élevés de santé, les interactions médicamenteuses ou encore les effets indésirables : définis comme une complication menant à une admission en hospitalisation et au recours à un nouveau traitement médicamenteux (5,11,12). De fait, la survenue de nombreux effets indésirables vaut aux aînés des admissions plus fréquentes en urgence ou en hospitalisation (5,12,13). En plus, les interactions médicamenteuses générées par l'usage combiné de médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires peuvent affecter le pronostic vital des malades du cœur (14). Il vient s'adjoindre à ces aspects le caractère prédictif que de nombreux auteurs ont lié à la polypharmacie vis-à-vis du risque de mortalité (5,15–17). Par exemple, Espino et ses collaborateurs notifiaient qu'au Texas les Mexicano-Américain(e)s âgé(e)s présentant une polypharmacie (≥ 5 médicaments) avaient un risque plus élevé de mortalité sur un an de 24 % par rapport à ceux recevant moins de cinq médicaments (18). L'étude de Richardson et ses collaborateurs (2011) menée au pays de Galles et en Angleterre soulignait une conclusion similaire. Elle dénotait un risque plus élevé de mortalité de 94 % et 88 % respectivement chez les hommes et femmes âgé(e)s, exposé(e)s à une polypharmacie (17).

On note par ailleurs que la polypharmacie engendre des coûts importants en matière de santé pour le gouvernement canadien. Ceci est notamment relevé sur les paiements effectués pour l'achat de médicaments jugés potentiellement inappropriés. Ces catégories de médicaments renvoient d'une part à la prescription de médicament où le risque l'emporte sur les avantages et d'autre part à l'usage, par défaut, de médicament de substitution (11). À cet effet, une étude relevait qu'en

2013, les dépenses allouées pour l'achat de ces médicaments chez les personnes âgées étaient estimées à 419 millions de dollars (11). En 2018, on estimait à 56,2 % les dépenses totales des régimes publics d'assurance médicaments pour l'achat de médicaments des aînés. Dans la Province du Québec, l'achat de médicaments des aînés représente 61,7 % des dépenses totales, quand on sait que le pourcentage de bénéficiaires actifs au régime d'assurance ne constitue que 47,2 % (19).

Considérant ces aspects, il apparaît que la polypharmacie constitue un problème majeur de santé et de survie de la population vieillissante, dépendamment de leurs antécédents cliniques ou de leurs habitudes de vie. Sa relation avec la mortalité demeure cependant peu explorée, avec des divergences notoires quant à sa définition ou le traitement des données. À cette fin, nous avons entrepris d'étudier l'association entre la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de mortalité chez les personnes âgées nouvellement diagnostiquées d'une IC au Québec.

Pour y parvenir, nous avons structuré notre travail sur cinq chapitres. Le premier consistera à faire état des connaissances sur le sujet en présentant sommairement la définition, l'étiologie et la prise en charge de l'IC. Dans le second chapitre, nous évoquerons les objectifs et hypothèses de cette recherche. Il s'en suivra dans le chapitre trois, la conception détaillée de la méthodologie. Le quatrième et le cinquième chapitre permettront respectivement d'étaler minutieusement l'ensemble des résultats issus de cette recherche et d'en discuter.

Chapitre I **Recension des écrits**

1. Définition

L'IC est ce syndrome clinique complexe qui se caractérise par des symptômes et signes tels que la fatigue, la dyspnée, la rétention de fluide marquée par des œdèmes des membres inférieurs (20). *New York Heart Association* (NYHA) et *American College of Cardiology/American Heart Association* ont décrit respectivement des classes pour estimer sa gravité et des stades d'évolution en vue d'une meilleure gestion de la maladie (20). L'*American College of Cardiology* définit quatre stades d'évolution de la maladie (stade A au stade D) qui se joignent aux quatre classes de sévérité (classes I à IV) développée par la NYHA.

Au stade A, un patient présente un risque élevé de développer une IC et ne présente aucune atteinte cardiaque structurelle ou anomalie anatomique du cœur. De plus, il ne présente aucun symptôme de la maladie. Quand ce patient est au stade B, on note la présence d'une atteinte cardiaque structurelle. Il n'a toujours ni signes ni symptômes et la prise en charge de la maladie se fait sous médication par traitement des atteintes cardiaques diagnostiquées. À ce stade, le patient n'est contraint à aucune limitation à l'effort. Lorsque le patient atteint le stade C, il ne peut également présenter aucune limitation à l'effort (classe I) qui se traduirait par une incapacité d'exercer toutes activités physiques (classe IV) dépendamment des signes et des symptômes observés. Aussi, au stade C, le patient présente une cardiopathie structurelle. Sa prise en charge peut être à la fois médicamenteuse ou faire appel à des mesures plus avancées comme une implantation de dispositif d'assistance cardiaque. À la dernière phase, c'est-à-dire au stade D, le patient nécessite des interventions spécialisées d'autant plus qu'il présente une incapacité à l'effort (classe IV).

L'identification de ces différents classes et stades de l'IC s'avère importante dans la mesure où elle permet d'adopter de meilleures stratégies de gestion de la maladie considérant la spécificité de l'IC de même que les comorbidités (21).

2. Épidémiologie

2.1 Incidence

Dans la population mondiale aussi bien que dans celle qui est canadienne, les données de l'incidence et des tendances de l'IC sont rares ou peu fiables (22), étant donné que l'IC ne présente

parfois aucun signe ou symptôme dans les premiers stades de la maladie. Toutefois, l'incidence est généralement estimée entre 1 à 9 nouveaux cas pour 1000 personnes sur une année, ceci en fonction des critères de diagnostic et de la population étudiée (23).

En 1949, l'étude de Framingham qui était l'étude pionnière orientée sur les maladies du cœur relevait que l'incidence annuelle moyenne des personnes âgées de 65 à 94 ans était de 10 pour 1000 chez les hommes et de 8 pour 1000 chez les femmes sur une cohorte de 5 209 sujets suivis durant plus de 40 ans. Ce résultat de l'incidence demeurait identique lorsqu'un ajustement était fait sur l'âge bien qu'une différence selon le genre soit observée. On notait une réduction de l'incidence pour les femmes entre les années 1950 et 1999 (4,2 à 3,3 cas pour 1000 femmes), mais elle restait constante pour les hommes (24).

Plus loin de 1996 à 2000 dans le comté d'Olmsted, le taux d'incidence ajusté à l'âge était évalué respectivement chez les hommes et les femmes à 3,8 et 3,1 pour 1000 personnes (25). Toujours aux États-Unis, Curtis et ses collaborateurs relevaient que l'incidence de l'IC était 6,5 fois plus élevée chez les hommes âgés de 65 ans par rapport aux femmes (26).

Au Canada, durant les 20 dernières années une stabilité du taux d'incidence a pu être observée. On note par ailleurs qu'en 1997 et 2007 il était estimé respectivement entre 4,5 et 3,1 nouveaux cas pour 1000 personnes sur l'année (27) et de 2015 à 2016, il représentait 5,4 nouveaux cas pour 1000 individus (28).

Dans l'ensemble, l'incidence dans la catégorie des personnes âgées diffère. Aux États-Unis, le taux d'incidence annuel était deux fois plus élevé au sein du groupe d'âges de 74 à 84 ans, comparé à celui de 65 à 74 ans et quatre fois plus élevé dans le groupe de 85 ans et plus par rapport à celui de 65 à 74 ans (29). Des tendances similaires étaient observées dans l'étude de Barker qui soulignait que l'incidence augmentait non seulement avec l'âge, mais également selon qu'il s'agissait des hommes (30).

Toutefois, cet indicateur épidémiologique varie selon les études. Ceci du fait de la diversité des critères de définition de la maladie et la considération, ou non, de l'ajustement en fonction de l'âge (23). Mais, ces diversités n'affectent pas considérablement les tendances observées de l'incidence

au fil du temps puisque celle-ci témoignait d'une diminution au courant de la décade 1990-2000 (23). Certains auteurs justifient cela par des améliorations notables du traitement des cardiopathies ischémiques et des moyens de prévention primaire des maladies cardiovasculaires (31), bien que des interventions de chimiothérapie et de radiothérapie pourraient provoquer des lésions du myocarde, une cardiopathie ischémique de même qu'une insuffisance cardiaque (32).

En résumé, les études menées dans l'optique de déterminer l'incidence de l'IC rapportaient dans l'ensemble que celle-ci augmentait avec l'âge, indépendamment du sexe, des origines ethniques et même de la géographie. Plusieurs d'entre elles se fondaient sur la définition et les données de l'étude de Framingham (Tableau 1).

Tableau 1 : Incidence de l'IC par sexe (rapport d'études de 1971 à 2014)

Auteurs (Années)	Type de population	Incidence pour 1000 personnes [IC 95 %]
Mckee et al. (1971)	Générale : Étude Framingham	Hommes 65-69 ans : 5,3 Femmes 65-69 ans : 4,2 Hommes 70-74 ans : 8,7 Femmes 70-74 ans : 3,0
Senni et al. (1999)	Générale : patients résidant dans le comté d'Olmsted	1981 : 2,8* [2,20-3,30] 1991 : 2,8* [2,30-3,30]
Golberg et al. (2004)	Hospitalière : Patients hospitalisés dans un des 11 centres médicaux en 2000	65-74 : 4,2 [3,47-5,00] 75-84 : 11,0 [9,61-12,38] ≥ 85 : 18,2 [15,29-21,10]
Barker et al. (2006)	Population ayant un plan de santé du Kaiser Permanente Northwest Region	Hommes 1970-1974 : 8,6* [7,40-9,90] Femmes 1970-1974 : 11,7* [10,10-13,40] Hommes 1990-1994 : 11,8* [11,00-12,60] Femmes 1990-1994 : 12,7* [11,80-13,70]
Gomez-Soto et al. (2011)	Générale : Population blanche de classe moyenne	2000 : 2,9* 2007 : 3,9*
Blais et al. (2014)	Hospitalière : Patients ≥ 40 ans, hospitalisés avec un diagnostic d'IC et vivant dans 5 provinces canadiennes (Nouvelle-Écosse, Québec, Ontario, Manitoba, Colombie-Britannique)	2000-2001 : 5,6 [5,5-5,6] 2008-2009 : 3,7 [3,6-3,7]

* *Incidence ajustée à l'âge*

2.2 Prévalence

En 2012, on comptait dans le monde près de 37,7 millions de cas prévalents d'IC (33). Ces cas varient selon différentes régions géographiques, mais la croissance proportionnelle avec l'âge demeure quasiment identique (23,26,34). Nombreux sont les auteurs s'étant intéressés à la distribution de la prévalence de l'IC au fil des années. Quelques-uns de leurs résultats sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Prévalence de l'IC par sexe (rapport d'études de 1992 à 2014)

Auteurs (Années)	Population	Période d'inclusion	Prévalence (en %) [IC 95 %]
Parames hwa et al. (1992)	Hospitalière : patients diagnostiqués d'une IC dans 3 des centres dans le Nord-Ouest de Londres	1988	≥ 65 ans : 27,70
Mosterd et al. (1999)	Générale : personnes de 55-95 ans résidents à Rotterdam aux Pays-Bas ou Asturias en Espagne	1999	3,9* [3,00-4,70]
Bleumink et al. (2004)	Générale : patients ≥ 55 ans résidant à Rotterdam/Pays-Bas	1998	65-74 ans : 4,0 [3,30-4,80] ≥ 85 ans : 17,4 [14,80-20,40]
Curtis et al. (2008)	Générale : patients ≥ 65 ans bénéficiant du plan de santé Medicare aux États-Unis	1991-2003	Hommes 2003 : 12,92* Femmes 2003 : 11,51*
Roger et al. (2012)	Générale : population générale américaine	2005-2008	Hommes : 3,0 Femmes : 2,0
Blais et al. (2014)	Hospitalière : Patients ≥ 40 ans, hospitalisés avec un diagnostic d'IC et vivant dans 5 provinces canadiennes (Nouvelle-Écosse, Québec, Ontario, Manitoba, Colombie-Britannique)	2000-2001 2008-2009	1,9 [1,9-1,9] 2,0 [2,0-2,0]
Blais et al. (2014)	Hospitalière : Patients québécois ≥ 40 ans, hospitalisés avec un diagnostic d'IC	2000-2001 2008-2009	2,0 [2,0-2,0] 2,2 [2,2-2,2]

* Prévalence ajustée à l'âge

En somme, avec l'accroissement de la population vieillissante, la prévalence de l'IC diminue, mais le nombre absolu de cas augmente considérablement (33). En d'autres termes, la population permettant de calculer la prévalence ne varie pas énormément, mais le nombre de personnes âgées augmente avec le nombre de cas incidents d'IC puisque les personnes âgées sont plus à risque de développer une IC.

2.3 Mortalité

Malgré les avancées de la prise en charge et de la gestion thérapeutique de la maladie, l'IC reste l'un des premiers prédictors de mortalité dans le monde. Le risque de mortalité augmente considérablement après le premier diagnostic. De plus, dépendamment de l'origine de l'échantillon, on observe une différence entre les taux de mortalité en milieu hospitalier et en milieu communautaire (Tableau 3).

Tableau 3 : Mortalité toutes causes confondues chez des patients avec un diagnostic d'IC entre 1980 et 2014

Auteurs (Années)	Population	Période d'inclusion	Temps de mesure	Mortalité (en %) toutes causes
McMurray et al. (1993)	Hospitalière : Tous les patients hospitalisés enregistrés dans les bases de données du <i>Scottish Hospital In-Patient Statistics</i> (SHIPS)	1980	1 an	IC comme le diagnostic principal : 22,9
		1990	1 an	IC comme le diagnostic principal ou secondaire : 24,8 IC comme le diagnostic principal : 18 IC comme le diagnostic principal ou secondaire : 19,9
Schocken et al. (1992)	Hospitalière : Patients avec IC, issues des données de la NHANES-I	1971-1975	10 ans 15 ans	65-74 ans : 42,8 65-74 ans : 67,6
Curtis et al. (2008)	Générale : Patients ≥ 65 ans bénéficiant du plan de santé Medicare	1994-2003	1 an 5 ans	22 42,3
Buddeke et al. (2020)	Hospitalière : Patients hospitalisés à la suite d'un diagnostic d'IC entre 2000 - 2002 et 2008 - 2010 (Pays-Bas)	2000-2002 2008-2010	1 an 5 ans	Hommes : 32 Femmes : 33 Hommes : 64 Femmes : 66
Blais et al. (2014)	Hospitalière : Patients ≥ 40 ans, hospitalisés avec un diagnostic d'IC et vivant dans 5 provinces canadiennes (Nouvelle-Écosse, Québec, Ontario, Manitoba, Colombie-Britannique)	2000-2001	1 an	10,8
		2008-2009	1 an	8,3
Blais et al. (2014)	Hospitalière : Patients québécois ≥ 40 ans, hospitalisés avec un diagnostic d'IC	2000-2001	1 an	10,1
		2008-2009	1 an	7,4

La mortalité hospitalière s'est vue réduite au fil des années. Aux États-Unis par exemple, le taux de mortalité sur une année des patients hospitalisés à la suite d'un diagnostic d'IC avait

diminué de 8,5 % en 1993 à 4,3 % en 2006 (35). Dans la province d'Ontario au Canada, la réduction du taux de mortalité hospitalière était assez minime, de l'ordre de 0,25 % (35,2 %) (36). Ces réductions du taux de mortalité hospitalière sont probablement dues à la diminution de la durée de séjour et l'utilisation plus accrue des procédures médicales avancées (comme le cathétérisme cardiaque ou l'implantation d'un défibrillateur) au cours d'hospitalisation (37).

La mortalité post-hospitalisation, quant à elle, demeure assez élevée. Dans le courant des années 2000 à 2005, Goldberg et ses collaborateurs notifiaient que près de 37,3 % de décès étaient enregistrés dans l'année suivant le congé hospitalier dans le comté de Worcester (38). Dans ce même contexte, une autre étude aux États-Unis montrait que sur 32,2 % de cas de décès post-hospitalisation, le risque de mortalité à la sortie d'hôpital après une hospitalisation des patients avec un diagnostic d'IC était 3,15 fois supérieur à celui des patients n'ayant jamais été hospitalisés ou des patients en hospitalisation (39). Et suivant les données publiées d'une recherche effectuée aux Pays-Bas, cette tendance est demeurée vraie pour la période allant de 2008 à 2010. La mortalité post-hospitalisation sur un an y était de 33 % et 32 %, respectivement, chez les femmes et les hommes (40).

En outre, le risque de mortalité augmente considérablement après le premier diagnostic. Des chercheurs ont fait mention que plus de 50 % des patients atteints d'une IC sont susceptible de décéder dans les 5 ans suivant le premier diagnostic (41,42), ceci indépendamment ou dépendamment des facteurs associés comme les comorbidités.

3. Étiologie, typologie et comorbidités

3.1 Étiologie

L'IC peut se manifester de manière très différente d'un patient à un autre concourant à l'usage de termes divers par les cliniciens en vue de décrire le type. Ces divergences peuvent être liées à la variabilité des symptômes, des parties du cœur touchées et à la manifestation même de l'IC. Son évolution est associée à de nombreux troubles pouvant affecter le myocarde, les valves cardiaques ou le système vasculaire. Les deux principaux mécanismes qui causent cette incapacité sont une dysfonction systolique et une dysfonction diastolique.

Les causes les plus importantes d'un dysfonctionnement systolique sont les cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes, la cardiomyopathie, les maladies valvulaires et l'hypertension artérielle (43,44). Il faut noter que les maladies coronariennes sont devenues la cause la plus fréquente de la survenue de l'IC étant donné les avancées et l'efficacité du traitement de l'hypertension (45,46).

Les causes d'une dysfonction diastolique sont quasiment les mêmes que celle systolique. Les plus communes sont entre autres l'hypertension, les maladies coronariennes, la cardiomyopathie obstructive hypertrophique et restrictive. Toutefois, plusieurs patients présentant des symptômes attribuables à l'IC dont la fonction systolique du ventricule gauche est normale peuvent ne pas avoir un dysfonctionnement diastolique. De ce fait, ces symptômes peuvent être à l'origine d'une maladie pulmonaire ou d'autres causes (47).

Ces deux dysfonctionnements, associés à leur manifestation respective, sont à l'origine de la classification de l'IC selon trois différents types dont l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, préservée ou moyenne.

3.2 Types d'insuffisance cardiaque

Les types d'IC résultent des anomalies observées dans le ventricule gauche du cœur. C'est de cette anomalie ventriculaire que découle la dénomination d'IC gauche qui correspond à l'altération des capacités fonctionnelles du myocarde à assurer la circulation du sang. Cette altération occasionne deux types d'insuffisance gauche à savoir l'insuffisance systolique et l'insuffisance diastolique (20,48).

L'insuffisance systolique ou dysfonctionnement systolique se caractérise par la difficulté du ventricule gauche à pomper le sang vers les autres organes du corps. Le dysfonctionnement diastolique est le plus souvent attribué à la maladie coronarienne ou à l'hypertension. Pour ce qui est du dysfonctionnement diastolique, il se caractérise par la raideur du muscle ventriculaire gauche qui conduit à la difficulté du ventricule à se remplir. Il peut être dû à des cardiomyopathies ischémiques, hypertrophiques ou même à une valvulopathie (20).

Ces deux dysfonctionnements induisent la difficulté du cœur à accomplir ces fonctions prédéfinies soit le remplissage de sang dans le cœur et l'éjection du sang vers les autres organes du corps. Et, il s'agit de cette difficulté identifiée grâce à la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (47–49) qui est à l'origine de l'IC systolique ou diastolique. En effet, on parle de fraction d'éjection du ventricule gauche pour signifier la quantité du volume sanguin qui est éjecté lors d'un battement cardiaque. Lorsqu'elle est en dessous de la normale (inférieure à 60 %), elle est susceptible d'occasionner une IC (48).

La fraction d'éjection du ventricule gauche est considérée comme une mesure importante dans la classification des patients atteints d'IC, ceci en raison des différences démographiques des patients, des comorbidités, du pronostic et de l'adhésion aux traitements (48,49). Cela dit, elle permet de classer les patients diagnostiqués d'IC selon trois types (48,50) : l'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (ICFEr), l'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche préservée (ICFEp) et l'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche moyenne (ICFEm).

D'un autre côté, la codification internationale des maladies (CIM) distingue l'IC suivant quatre définitions à savoir l'IC gauche, l'IC non spécifique congestive, l'IC non spécifique et l'IC combinée (IC systolique et IC diastolique). Ces définitions sont très peu employées dans la littérature.

Nonobstant les définitions aussi soutenues des types d'IC, l'uniformité d'emploi de celles-ci reste assez relative et controversée, étant donné que les institutions sanitaires au travers des cliniciens, utilisent conjointement les codes de définitions des CIM et celles des fractions d'éjection du ventricule gauche pour classer les types d'IC, ce qui corse parfois l'identification du type quand les informations issues des banques de données ne répertorient que les codes CIM.

3.3 Comorbidités

Comme évoqué précédemment, l'IC est une pathologie d'étiologie peu connue, car elle est très souvent associée à des affections sous-jacentes, dont la maladie coronarienne ou ischémique (51). Cette dernière est reconnue comme l'un des principaux prédictors de l'IC. En Amérique du Nord et en Europe, elle a été indexée comme facteur de risque étiologique principal chez plus de 50 %

des patients atteints d'IC (51). Par ailleurs, de nombreuses autres pathologies sont autant prédictors de l'IC. Une étude révèle que près de 17 pathologies sont en lien avec le développement de l'IC (52). Ces pathologies sont caractérisées comme des comorbidités.

Le terme comorbidité renvoie donc à la coexistence d'au moins deux pathologies chez un sujet. Très commune chez les personnes âgées, on estime près de 75 % de personnes âgées de 65 ans et plus qui présentent des comorbidités, aux États-Unis (53). Plusieurs auteurs relèvent par ailleurs les maladies hypertensives, la MPOC, les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance rénale chronique, le diabète et les arythmies cardiaques comme comorbidités associées à l'IC (33,52,54,55).

Ces différentes comorbidités sont classées en deux grands groupes dont les comorbidités cardiovasculaires et celles non cardiovasculaires (56).

3.3.1 Comorbidités de type cardiovasculaire

Les comorbidités de type cardiovasculaire sont celles directement responsables de la survenue d'IC ou des conditions contribuant à causer l'IC comme l'hypertension artérielle (57,58). De la revue de la littérature, il ressort que les plus fréquents sont les cardiopathies ischémiques, l'infarctus du myocarde (qui ne sera pas développé dans ce travail étant donné que l'infarctus du myocarde est un épisode aigu d'une affection coronarienne), les arythmies cardiaques, l'hypertension artérielle (HTA) et la maladie artérielle périphérique (MAP).

a Cardiopathies ischémiques

Les cardiopathies ischémiques ont longtemps été associées à l'incidence et à la mortalité chez les patients présentant une IC (44-46,59). Elles sont responsables de 46 % des cas d'IC. Dans une étude qui portait sur les facteurs de risque de l'IC chez des patients d'âge compris entre 25 et 74 ans, les malades atteints d'une cardiopathie ischémique avaient 8,11 (IC 95 % : 6,95-9,46) fois le risque de survenu de l'IC par rapport à leurs opposés (46). Et la présence de cette pathologie, dans une autre étude, était associée à un risque de mortalité toutes causes confondues de 25 % (RC=1,25 IC 95 % : 1,05-1,47), chez des patients âgés de 63 ans en moyenne (45).

Malgré la baisse de l'incidence et du taux de mortalité des cardiopathies ischémiques au cours des dernières années, cela n'a point affecté le pronostic relatif à l'IC (46).

b Arythmies cardiaques

Les arythmies cardiaques sont des anomalies qui affectent la fréquence cardiaque. Elles sont très courantes chez les personnes âgées (60). La fibrillation auriculaire (FA) représente l'arythmie cardiaque la plus rencontrée (60,61). Elle coexiste avec l'IC et les types connus d'IC : ICFEr et ICFEp (62). Certaines caractéristiques de l'IC, telles que l'augmentation de la pression de remplissage du ventricule gauche, la quantité plus importante de fibrose auriculaire et de remodelage, entre autres, peuvent favoriser le développement d'une arythmie. De même, une arythmie, avec des fréquences ventriculaires élevées et irrégulières en plus d'un débit cardiaque réduit, peut provoquer ou aggraver une IC (63,64).

L'IC et la FA présentent chacune un pronostic vital défavorable. S'alliant à l'âge avancé des patients, ce pronostic peut être pire. Bajaj et ses collaborateurs notaient qu'au cours de 13 ans de suivi de 5673 personnes dont l'âge moyen était de 73 ans, la mortalité augmentait en fonction de la présence ou l'absence de l'IC et la FA. Ils soulignaient de même que les sujets atteints à la fois d'IC et de FA avaient une différence de mortalité respective de 42 %, de 19 % et de 11 % par rapport aux sujets sans FA ni IC, avec FA uniquement et avec IC uniquement (65).

Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une recherche menée auprès des participants d'âge moyen de 79 ans, d'ethnicité blanche et qui ont été suivis entre 1980 et 2012. Elle relevait qu'en plus du risque plus élevé de mortalité des patients présentant l'IC et la FA, une association significative était observée chez les personnes avec un type d'IC défini (ICFEr : HR=2,73; IC 95 % : 2,12-3,48 et ICFEp : HR=1,83; IC 95 % : 1,41-2,37) (66).

c Hypertension artérielle

On estime entre 55 % à 60 % la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients avec une IC (57,67). La pression artérielle élevée est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, dont les cardiopathies ischémiques, la fibrillation auriculaire et l'IC (68). Selon Sasaki, une mesure de la pression artérielle à 130/80 mmHg peut être valable afin de prédire le

risque d'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées (69) compte tenu de son évolution exponentielle avec l'âge. Une différence de 33 points de pourcentage de sa prévalence est observée entre les individus de moins de 60 ans et ceux de plus de 60 ans (70). L'hypertension artérielle entretenue a un impact négatif important sur le cœur en affectant la fonction de pompe cardiaque dont la dégradation cause inévitablement l'IC (71).

L'abaissement de la tension artérielle systolique à une valeur cible < 130 mmHg peut réduire le risque de plusieurs résultats importants, notamment le risque d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'épisodes cardiovasculaires majeurs (72).

d Maladie artérielle périphérique

Bertoni et ses collaborateurs rapportaient que les personnes présentant des complications liées à la maladie artérielle périphérique (MAP) avaient un risque ajusté à l'âge de 35 % de développer une IC (73). En outre, la MAP tout comme l'IC sont associées à des taux de morbidité et de mortalité élevés (74). Cette association entre le risque de mortalité toutes causes confondues chez les patients prévalents à l'IC et à la MAP (RC=1,40; IC 95 % : 1,14–1,72) est démontrée dans une étude avec un suivi moyen des participants correspondant à 4,1 ans (75).

3.3.2 Comorbidités de type non cardiovasculaire

Les comorbidités de type non cardiovasculaires sont grandement diagnostiquées chez les malades d'IC. Des résultats d'un devis transversal effectué aux États-Unis chez des patients âgés de 65 ans et plus ont rapporté que 39 % de patients atteints d'IC présentaient cinq ou plus de comorbidités de type non cardiovasculaire (67). Les plus fréquentes étaient notamment : le diabète, la maladie pulmonaire obstructive (MPOC), la démence, la dépression, l'insuffisance rénale chronique (IRC) (67). Notre étude n'intégrant pas un nombre important de cas avec la dépression ou la démence, aucun développement n'y sera apporté. En outre, il sera évoqué dans cette section certaines pathologies représentant des facteurs de risque de mortalité chez les personnes atteintes d'IC. Il s'agit des maladies du foie et des hémorragies majeures.

a Diabète

L'étude de Framingham est la première à avoir établi la relation existante entre le diabète et l'IC. Le risque de morbidité et de mortalité d'IC est plus élevé chez les patients diabétiques que les non-diabétiques (76). Dépendamment de l'âge, cette assertion reste exacte (76).

Une étude révèle d'ailleurs que le taux de mortalité sur 3 ans chez les patients âgés présentant un diabète et une IC était 33 % plus élevé que ceux de patients avec des pathologies telles que la MAP ou des cardiopathies ischémiques (74).

b Maladie pulmonaire obstructive chronique

On estime 10 à 40 % les personnes atteintes d'IC, présentent également une MPOC (52). Celles-ci renvoient à deux causes importantes de mortalité dans le monde. De ce fait, une coexistence de ces deux affections contribue inéluctablement à un pronostic vital. Elles partagent toutes deux les mêmes symptômes ainsi que des facteurs de risque communs tels que l'âge avancé, la pression artérielle élevée et le tabagisme (52,77,78).

Dans l'étude communautaire dont l'objectif était de décrire les perspectives de la survie à la sortie d'hôpital des patients nouvellement diagnostiqués d'une IC, les résultats démontraient qu'un an après la sortie de l'hôpital, les patients prévalents ou avec un antécédent de MPOC avaient un risque plus élevé de mortalité de 39 % (RC=1,39; IC 95 % =1,15-1,69) comparativement à ceux sans MPOC (38).

La MPOC est aussi fréquente chez les patients avec un diagnostic d'IC spécifique. Sa prévalence est d'autant plus élevée chez les patients avec une ICFEp comparativement à ceux avec ICFEr (52,56). De plus, elle serait à l'origine d'un taux élevé de mortalité de cause non cardiovasculaire des personnes diagnostiquées d'IC à la suite de leur admission en hospitalisation ou de leur sortie d'hospitalisation (79,80).

c Insuffisance rénale

La fonction rénale est bien connue comme étant un prédicteur important du pronostic vital chez les patients atteints d'IC (81,82). Les cliniciens attestent d'ailleurs que l'adéquation de la fonction

rénale est capitale pour le syndrome d'IC congestive (81), puisqu'elle peut à la fois conduire un pronostic favorable ou défavorable (81). De plus, elle partage de nombreux facteurs de risque avec l'IC tels que l'âge, la maladie coronarienne et le diabète (83).

L'altération modérée ou sévère de la fonction rénale peut être associée à des effets indésirables de l'IC puisqu'elle représente un marqueur pour la charge morbide coexistant chez ces patients (81). L'essai de prévention *Studies of Left Ventricular Dysfunction*, à travers des analyses multivariées, a montré qu'une insuffisance rénale modérée était associée à un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues des patients présentant une IC (RR=1,41; $p < 0,01$) de même qu'à un risque de mortalité due à l'IC (RR=1,33; $p < 0,01$) (81). Cet accroissement du risque se justifierait selon certains auteurs par le fait que l'insuffisance rénale modérée pourrait concourir au développement d'une hypertension. Cette dernière peut provoquer la mort sur plus ou moins cinq ans (81,82).

En outre, une recherche portant sur la mesure de l'effet de l'IRC sur la mortalité brute des patients atteints d'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 45 % et d'IC avec fraction d'éjection du ventricule gauche > 45 %, a relevé que la présence d'IRC était associée à un risque plus élevé de mortalité de 71 % pour les patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche > 45 % et de 19 % pour les patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 45 % comparativement aux patients ne présentant pas d'IRC (84).

d Maladies du foie

Le cœur et le foie sont des organes ayant une relation étroite l'un avec l'autre. Une dysfonction hépatique peut entraîner l'altération de la fonction cardiaque et vice versa. L'interaction de mauvaises hygiènes de vie et de maladies systémiques affectant les deux organes peut contribuer au développement d'une dysfonction cardiaque chez un patient présentant une cirrhose de foie, une sténose hépatique ou des séquelles après transplantation hépatique (85). Selon Fouad, des anomalies biologiques de la fonction hépatique peuvent prédire l'issue des patients atteints d'IC avancé (86). Des études ont pu démontrer qu'après une transplantation hépatique, l'IC peut survenir dans les 30 jours ou plus et s'accompagner d'une mortalité élevée (87,88).

e Héorragies majeures

La manifestation d'hémorragie majeure et son risque de mortalité chez des patients avec un diagnostic d'IC sont souvent constatés en la présence d'une pathologie sous-jacente. Étant donné que les personnes atteintes d'IC sont sujettes à des arythmies cardiaques, elles reçoivent un traitement aux anticoagulants comme la warfarine. Ces anticoagulants favorisent le développement d'hémorragies majeures (89). C'est en ce sens que Bassand et ses collaborateurs ont souligné que les personnes présentant une FA ont 2,3 fois le risque de développer des hémorragies et 3,5 fois le risque de mortalité cardiovasculaire (dont l'IC en particulier) (90). Les hémorragies majeures sont en grande partie responsables de l'arrêt de prescription des anticoagulants. Et l'arrêt de ces médicaments a pour conséquence un risque plus élevé de 30 % de la mortalité toutes causes confondues (91).

D'autre part, certaines études ont pu mettre en exergue le risque accru d'apparition des hémorragies majeures chez des patients comorbides aux maladies cardiovasculaires et à l'IRC (92–94). On note à cet effet que la diminution du débit de filtration glomérulaire, une caractéristique définissant les patients avec un diagnostic d'IRC, est associée à un risque plus élevé (HR=4,10; IC 95 % : 1,25-13,42) d'hémorragie majeure en présence de maladie cardiovasculaire (93).

En résumé, les comorbidités augmentent le risque non seulement d'hospitalisations, mais également de mortalité (53). De ce fait, l'identification du type d'IC et la définition des comorbidités en présence sont des paramètres très importants, d'autant plus qu'ils déterminent le type de traitement à administrer au patient.

4. Insuffisance cardiaque et prise en charge

4.1 Directives de prise en charge

Le caractère comorbide de l'IC, énoncé dans les paragraphes précédents, confère à cette affection une complexité accrue de sa prise en charge. Grâce à la mise sur pied d'essais cliniques et la rédaction de lignes directrices par l'*American College of Cardiology*, scientifiques, chercheurs et cliniciens disposent plus ou moins de paramètres en réponse à la gestion des cas d'IC (56). À partir des quatre stades d'évolution de la maladie énoncés plus haut, l'*American College*

of Cardiology décrit des axes de prise en charge en lien avec la typologie et l'historique pathologique des patients atteints d'IC (20). Ces axes sont présentés dans la Figure 1.

Le processus thérapeutique de l'IC fait intervenir quelques classes de médicaments. On relève de prime abord les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Leur action vasodilatatrice a pour effet de baisser la tension artérielle et de réduire l'effort demandé au cœur. Ils empêchent la formation de l'angiotensine II et réduisent la rétention d'eau et de sels par les reins. Ensuite, on note les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) qui ont un effet semblable à celui des IECA en bloquant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II. Puis les bêtabloquants qui permettent une meilleure contraction du cœur et réduisent la fréquence cardiaque. L'utilisation des médicaments tels que les IECA, les ARA, les bêtabloquants ainsi que les antiplaquettaires s'accompagne d'une baisse du taux de mortalité chez les patients âgés présentant une IC (95). Cependant, certains patients, en présence de comorbidités spécifiques, peuvent présenter des contre-indications à l'usage des inhibiteurs d'enzymes de conversion. Pour pallier cela, l'*American Heart Association* recommande l'utilisation d'une combinaison hydralazine et dinitrate d'isosorbide (20,96). Cette combinaison est également recommandée chez les patients d'ethnicité noire au stade I de la maladie (20,58,96,97). La classe des diurétiques, quant à elle, est recommandée lorsque l'IC devient chronique et elle est constituée par quatre catégories : les diurétiques thiazidiques dont l'hydrochlorothiazide, les diurétiques *thiazide-like* comme le métolazone, les diurétiques de l'anse comme le furosémide et le torasémide, et enfin, les antagonistes de l'aldostérone comme la spironolactone et l'éplérénone. Ces diurétiques sont employés pour diverses actions chez les patients atteints d'IC (20,98). Aux États-Unis, ils sont recommandés en première intention (stade I) chez des patients présentant une preuve de rétention d'eau, ce qui fait ainsi appel à l'usage de diurétiques de type antagoniste de l'aldostérone. Au Canada en revanche (21), ces antagonistes de l'aldostérone sont prescrits aux patients aux stades plus graves de la maladie (stades III et IV). De plus, l'éplérénone et la spironolactone sont les seuls antagonistes disponibles dans le pays (21). Les diurétiques de l'anse sont recommandés quant à eux lorsque la fonction rénale se trouve altérée. D'autant plus qu'ils agissent sur différents sites du

tubule rénal (98). Pour finir, on note l'usage des digoxines qui régularisent le rythme cardiaque et tonifient le cœur du patient malade.

	Stade A	Stade B	Stade C	Stade D
DESCRIPTIONS	Risque élevé de développer l'IC	IC présente, absence S/S	IC diagnostiqué, Manifestations d'anciens et/ou nouveaux S/S	IC chronique nécessitant intervention spécifique
PERSONNES À RISQUE	Hypertendus, malade artériosclérotique, diabétique, obèse, SM, antécédents cardiomyopathies,	Antécédent d'IM, déficit VG, HVG, faible FE	Patients avec S/S d'IC connu, multimorbidité	Patients hospitalisés fréquemment, S/S chronique
TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	IECA ou ARA pour les patients avec MCV, Staines préventives aux MCV	IECA, ARA, Bêta-bloquants, Statines	<p>ICFEP</p> <p>ICFER</p> <p><u>Pour soulager les symptômes</u> -Diurétiques -Acide gras d'Oméga-3 Recommandations thérapeutiques selon les comorbidités présentes</p> <p><u>Usage courant</u> -Diurétiques, IECA, ARA, Bêta-bloquant, ADA, Digoxine <u>Usage spécifique</u> IECA,Hydralazine/nitrate</p>	ECR
TRAITEMENT NON-MEDICAMENTEUX	Aucunes recommandations	Implanter SCA, Chirurgie valvulaire	<p>Aucunes recommandations</p> <p><u>Patients spécifiques</u> -SCA, -Chirurgie valvulaire</p>	-Transplantation cardiaque, -DAV -SCA, Expériences chirurgicales

ADA: Antagoniste de l'aldostérone, ARA : Bloqueurs du récepteurs angiotensine II, DAV : Dispositif d'assistance ventriculaire, ECR : Études cliniques randomisées, FE : Fraction d'éjection, HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche, IC : Insuffisance Cardiaque, ICFEP : Insuffisance Cardiaque avec fraction d'éjection préservée, ICFER : Insuffisance Cardiaque avec fraction d'éjection réduite, IECA : Inhibiteurs d'enzymes de conversion de l'angiotensine II, IM : Infarctus du myocarde, MCV : Maladie cardiovasculaire, S/S : Signes et/ou symptômes, SCA : Stimulateur cardiaque artificiel, SM : Syndrome métabolique, VG: Ventricule gauche

Figure 1 : Processus de prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque (Yancy et al., 2013; Ezekowitz et al., 2017)

4.2 Prise en charge considérant le type d'insuffisance cardiaque

La prise en charge de l'IC diffère selon la typologie d'IC. En effet, les patients diagnostiqués d'une ICFEr ont été sujets à de multiples essais cliniques. Ces essais ont facilité l'établissement de lignes directrices en matière de traitement. Les patients atteints d'ICFEp, par contre, présentent des options de traitement limitées en raison de la complexité liée à l'identification et la classification de ces patients (33).

Cependant, les sous-groupes d'IC tels que distingués dans notre recherche, c'est-à-dire IC gauche, IC non spécifique et IC congestive non spécifique, n'ont pas fait l'objet d'essais thérapeutiques relatifs à leur prise en charge. Par conséquent, nous ne nous attarderons pas sur cette section.

4.3 Prise en charge considérant la présence de comorbidités

La prise en charge des patients atteints d'IC et avec des comorbidités varie en fonction des comorbidités aussi bien cardiovasculaires que non cardiovasculaires.

4.3.1 Prise en charge et comorbidités cardiovasculaires

Les recommandations apportées à la prise en charge des patients atteints d'IC comorbides aux cardiopathies ischémiques au Canada font état du recours à une revascularisation. La revascularisation permet de restaurer l'apport du sang au cœur dans le but de limiter les lésions et de réduire l'irritabilité ventriculaire (21). Elle conduit au recours de la thrombolyse à partir de médicament fibrinolytique ou à une intervention percutanée avec l'implantation de l'endoprothèse. Ces interventions sont préconisées avec un niveau de preuve moyen chez les patients avec une IC quelconque et faible chez les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 30 % (21). Ces recommandations sont similaires à celles établies par l'*American College of Cardiology* (58).

Pour les arythmies cardiaques, les lignes directrices du Canada préconisent l'usage d'une thérapie aux antiarythmiques ou l'ablation de l'arythmie par cathéter, pour ce qui est des mesures

plus avancées dans la prise en charge de soins des patients atteints d'IC (21). Les bêtabloquants ou les digoxines (dans le cas d'une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants) sont préconisés chez les patients présentant une IC FEr. Enfin, l'usage des bloqueurs de canaux calciques est recommandé pour les patients avec une IC FEp. L'ensemble de ces mesures thérapeutiques ont pour intérêt de réguler ou réduire le débit cardiaque des malades.

Les directives relatives à la thérapie de HTA sont largement documentées pour assurer la survie des malades atteints d'IC (21). Elles font notamment appel à la prescription des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA ou ARA) et des antagonistes de l'aldostérone au cas où les patients auraient subi une hospitalisation due à une affection cardiovasculaire (21,99). Une proscription faite sur l'usage des antagonistes des canaux calciques est à relever.

4.3.2 Prise en charge et comorbidités non cardiovasculaires

Les recommandations en vue de la prise en charge du diabète sucré chez les patients atteints d'IC indiquent le suivi des lignes directrices établies par la *Canadian Diabetes Association* (100). La metformine est le médicament indiqué en première ligne de traitement du diabète sucré. Elle a été associée à un risque plus faible (RC=0,72; IC 95% :0,59-0,90) de mortalité chez les malades avec une IC l'utilisant par rapport aux autres (101). Toutefois, le recours à d'autres types de médicaments (empagliflozine) est suggéré dans la mesure où les patients présentent d'autres comorbidités telles que les maladies cérébrovasculaires (21).

Il n'existe pas d'indications spécifiques du traitement des patients atteints d'une IC et d'une MPOC. Les recommandations font état de la prise en considération des consultations pulmonaires afin d'optimiser la thérapie (58). Toutefois, les références thérapeutiques des personnes atteintes d'IC ne font pas l'objet de contre-indication chez les personnes présentant un diagnostic de MPOC (78,102,103). Par ailleurs, les diurétiques de l'anse, bien que prescrits en grande majorité chez les patients avec une IC, ont un effet délétère chez les patients atteints d'une MPOC, puisqu'ils peuvent conduire à une hypoventilation aggravant l'hypercapnie (104).

Tout comme la MPOC, les recommandations relatives à l'IRC suggèrent l'optimisation de la thérapie du système rénine-angiotensine aldostérone (58). La thérapie à l'énalapril et à la

néprilysine des composants respectifs de l'IECA et de l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN) est recommandée chez les patients présentant l'IC, l'ICFÉR et la comorbidité IRC (105). Toutefois, l'*American College of Cardiology* relève que les IRAN ne doivent pas être administrés en même temps ou dans les 36 heures suivant une dose d'IECA pour éviter des effets fortement nocifs du traitement. La prescription des diurétiques de l'anse est également préconisée (98) malgré le fait qu'il n'existe pas d'essai clinique de grande envergure permettant de confirmer ou d'infirmer leur pronostic sur la survie des patients avec une IC (106).

À ce jour, aucun essai clinique n'a spécifiquement évalué le risque important des multiples thérapies observées chez les patients comorbides. Cette situation occasionne des difficultés dans la pratique de soins (58). D'ailleurs, dans une étude recensant 3282 patients d'âge moyen de 74,2 ans, les médecins généralistes ont signalé des difficultés de traitement chez 32,5 % des patients. L'une des principales difficultés de traitement était relevée suivant l'interaction de traitement entre l'IC et les comorbidités. Les difficultés de traitement étaient associées à la gravité (stade C) de l'IC (classe II : RC=1,6; IC 95 % : 1,23-2,01; classe III : OR=3,7; IC 95 % : 2,78-4,90) (107). On note également que les médicaments n'étant pas requis pour le traitement des maladies cardiovasculaires ont généralement des effets cardiovasculaires néfastes connus et méconnus (14). En plus leurs interactions médicamenteuses, avec les traitements d'affections cardiaques ou vasculaires, peuvent affecter le pronostic vital des patients atteints de pathologies cardiovasculaires (14).

Il est indéniable que la prise en charge des patients comorbides est très délicate et favorise la consommation de multiples médicaments connue sous le terme de polypharmacie.

5. Polypharmacie : historique et études antérieures

5.1 Historique du terme

La littérature médicale fait mention pour la première fois du terme polypharmacie dans l'antiquité. Ce terme était établi pour désigner des préparations à ingrédients multiples (108). Depuis lors, il est employé suivant diverses définitions (4). On l'identifie selon deux expressions antagonistes. D'une part, on parle de la polypharmacie appropriée qui se caractérise par une utilisation optimale de médicaments basée sur de meilleures preuves cliniques prolongeant ainsi

l'espérance de vie des patients (109). D'autre part, les conceptions récentes (XXe siècle) indexent la polypharmacie comme inappropriée pour signifier le risque accru d'interactions médicamenteuses qui sont à l'origine d'affections iatrogènes. Ces dernières, pouvant occasionner une issue fatale, représentent la problématique liée à la polypharmacie.

La polypharmacie, vue sous cet angle, reflète un enjeu important de la survie des personnes exposées notamment les aînés qui drainent de nombreuses pathologies chroniques, tel que mentionné plus haut. Par ailleurs, il est fort de constater que la sortie d'hôpital est un tournant important du risque de polypharmacie, ceci, en raison de l'introduction de nouveaux médicaments dans le processus thérapeutique. Une prévalence de la polypharmacie à l'admission en hospitalisation de 51,9 % contre une prévalence à la sortie de 67,1 % était d'ailleurs observée dans une étude en Italie (110). Tenant compte de ce fait, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'étude du lien entre l'exposition à la polypharmacie post-hospitalisation et la survenue d'évènement de santé comme les effets indésirables liés aux médicaments, les chutes, l'hospitalisation pour des pathologies chroniques ou la mortalité (5,111). Sa relation avec cette dernière qu'est la mortalité a fait l'objet de recherches ayant conclu à des résultats assez mitigés, compte tenu des résultats obtenus et des méthodes employées.

5.2 Études antérieures : lien entre la polypharmacie et le risque de mortalité

Des études antérieures recensées, nous en avons retenu six. Parmi elles, 66,7 % démontraient une association positive entre la polypharmacie et la mortalité toutes causes confondues chez les personnes âgées (13,17,18,112). Nous notons que, sous la définition de la consommation journalière de cinq médicaments ou plus rapportée à la polypharmacie, l'une de ces études relevait que les adultes mexicains, âgés de 65 à 99 ans avec la polypharmacie, avaient 1,24 fois le risque de mortalité par rapport à leurs opposés, dans un échantillon de 3050 aînés (18). Ce résultat va dans le même sens que la grande majorité des résultats obtenus dans des études, menées dans les pays tels que la Finlande, l'Espagne, les États-Unis, avec une variation du rapport des risques comprise entre 1,20 et 1,31 (5,111). Les chercheurs dénotent que plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette relation notamment la non-observance, la prescription inappropriée et les interactions médicamenteuses (17,18). De même, le nombre de médicaments reçu avait une relation dose-réponse directe avec la mortalité. En effet, lorsque la dose en médicaments

augmentait, un plus grand nombre de participants était affecté parmi ceux exposés, et cela corrélait avec le nombre de décès observé (18,112). On note par ailleurs que des recherches menées en Finlande (113) et à Taiwan (114) n'ont pas démontré une association statistiquement significative entre la polypharmacie et le risque de mortalité.

Le schéma d'analyse des données dans ces différentes études était assez hétérogène. On remarque que dans les études entreprises en Finlande (113) et en Espagne (112), la mesure ou l'ajustement sur les comorbidités n'était pas effectué. Pourtant, l'absence de considération de cette variable peut produire des limites lors des analyses sur les variables confondantes potentielles. Effectivement, une revue systématique soulignait que les études sur la polypharmacie nécessitent un contrôle rigoureux sur les comorbidités afin de contrôler les biais de confusion dits d'indication (5). Aussi, le mode de vie des cibles peut avoir une influence sur l'exposition aux médicaments. Une seule des études indexées avait pris en compte la mesure et l'ajustement sur les habitudes de vie des aînés (112). Elle a relevé que l'adoption d'un mode de vie saine était un facteur protecteur à la mortalité chez les aînés avec une polypharmacie. Cet ajustement sur les habitudes des patients vis-à-vis de leur consommation en médicament permet de relever l'influence de ceux-ci sur l'association. Cette même étude notifiait également un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire des personnes âgées consommant de multiples médicaments (112).

Par ailleurs, toutes les six études ont exploité un devis longitudinal de cohorte. Cinq d'entre elles (83,3 %) s'appuyaient sur une collecte auprès de la population, à travers des questionnaires ou entretiens, pour relever l'exposition à la polypharmacie, laissant ainsi apparaître des limites pour ce qui est de la possibilité de générer des biais d'informations. La recherche, ayant exploité une base de données administrative, n'avait pas relevé une association statistiquement significative entre la polypharmacie et la mortalité (114). Cela pourrait s'expliquer en considérant que les auteurs avaient examiné entre autres les comorbidités comme variable dans le temps et la polypharmacie était évaluée sur 28 jours, ne permettant pas ainsi d'évaluer l'effet des médicaments sur la survie des participants.

En somme, toutes ces études décrites se basaient sur des enquêtes populationnelles, au travers desquelles les informations étaient issues en partie d'entretiens structurés ou semi-structurés. Ce mécanisme de collecte de données soulève la possibilité de biais de rappel ou de biais

d'intervieweur. En outre, des limites étaient également observées lors du contrôle des facteurs de confusions potentielles, puisque certaines comorbidités n'ont pas été collectées. Pourtant, ces variables sont essentielles pour le contrôle de confusion lors des analyses d'études évaluant l'exposition à la polypharmacie (5).

6. Synthèse

Les études antérieures ont montré une association positive entre la polypharmacie, définie suivant un nombre supérieur à cinq médicaments, et le risque de mortalité chez les aînés. Cette définition émane des standards de la littérature, sans pour autant refléter celle des échantillons propres à ces études. Aussi, elles se sont toutes centrées sur le risque de mortalité chez les patients âgés, sans effectuer aucune distinction sur une atteinte particulière (5). Pourtant, les affections d'origine cardiovasculaire, telles que l'IC, sont plus présentes chez les aînés, et elles sont indexées comme l'une des premières causes de mortalité. De plus, leur rôle dans l'accroissement du nombre de médicaments prescrits est bien connu, compte tenu de la multimorbidité dont est victime cette clientèle. D'ailleurs, Espino et ses collaborateurs mentionnaient que la polypharmacie pourrait avoir un effet direct par l'usage cumulé de plusieurs médicaments plutôt que, le résultat d'une toxicité résultant de l'interaction entre médicaments (18). D'un autre côté, ces précédentes études employaient l'usage de méthode de collecte d'informations auprès des populations, ce qui pourrait conduire à des risques probables de biais d'informations tels que les biais de rappel ou d'intervieweur. En fin de compte, il apparaît de l'analyse de ces études qu'étudier l'exposition à la polypharmacie spécifique aux types de médicaments sur le risque de mortalité, à partir de données administratives, permettrait de comprendre son impact potentiel sur l'accroissement de la mortalité globale des populations âgées et de surcroît des personnes diagnostiquées d'une IC.

Chapitre II Objectifs et hypothèses de recherche

1. Objectifs de recherche

Notre étude vise à étudier l'association entre l'utilisation de plusieurs médicaments et le risque de mortalité chez la patientèle âgée, dont le diagnostic est l'IC. Dans le cadre de nos travaux de recherche, nous nous sommes attardés sur la clientèle, au Québec, nouvellement diagnostiquée d'une IC, entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2015. Les paramètres utilisés afin de déterminer un certain niveau de risque de mortalité sont déduits en répondant aux questions suivantes :

1. À partir de quand parlons-nous de polypharmacie lorsqu'il s'agit de médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires, chez les personnes âgées québécoises ?

2. Quel est le taux de mortalité de la patientèle québécoise, dans l'année suivant leur entrée dans la cohorte ?

3. Après ajustement de plusieurs covariables, existe-t-il un lien entre la prise de multiples médicaments, des types mentionnés ci-dessus, et le risque de mortalité chez les personnes diagnostiquées d'IC durant la première année ?

4. Comment la polypharmacie influence-t-elle le taux de mortalité chez les patients présentant, respectivement, une IC gauche, une IC non spécifique congestive et une IC non spécifique selon la CIM ?

2. Hypothèses de recherche

Les personnes nouvellement diagnostiquées d'IC sont susceptibles de recevoir plus de médicaments cardiovasculaires, dans le but d'améliorer la santé des personnes souffrant de cette maladie et des affections cardiaques ou vasculaires sous-jacentes. De ce fait, une polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires pourrait concourir à un risque plus faible de mortalité. Tandis que, les médicaments non cardiovasculaires, souvent à l'origine d'une IC, pourraient contribuer à une augmentation de ce risque, chez les patients avec une IC.

Chapitre III Méthodologie

1. Source de données

Les données exploitées pour réaliser cette étude sont issues, d'une part de la base de données administrative du gouvernement du Québec sur les sorties des hôpitaux (Med-Écho), et d'autre part de celle des services médicaux du Québec et du régime public d'assurance médicaments du Québec, conduites toutes deux par la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ).

La base de données de Med-Écho contient des informations clinicoadministratives relatives aux soins et prestations de services des personnes résidant au Québec. Elle renseigne notamment sur l'admission ou l'inscription en chirurgie d'un jour dans les centres hospitaliers de la région. Elle comporte ainsi les informations sur les hospitalisations, les diagnostics principaux et secondaires des patients.

La base de données de la RAMQ, quant à elle, renferme les informations relatives aux données démographiques, aux services de prestation de la RAMQ, dont les services pharmaceutiques et services médicaux rémunérés à l'acte ainsi que des informations du ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) hébergés à la RAMQ.

Les données démographiques renferment, entre autres, les informations relatives au groupe d'âge des souscripteurs, aux régions sociosanitaires. Les informations répertoriées dans les services pharmaceutiques correspondent, quant à elles, aux classes de médicaments, à la dénomination commune des médicaments et leur numéro d'identification. Enfin, des renseignements issus du MSSS permettent de lister des données sur le type de soin, le type de décès et les codes de diagnostics de maladie identifiée selon la classification internationale des maladies de la neuvième et dixième version (CIM-9 et CIM-10).

Pour ce qui est de la validité de ces banques de données, on note premièrement que la base de données de la RAMQ a fait l'objet à plusieurs reprises de recherche en pharmacoépidémiologie et la validité de son utilisation a été établie (115,116). Cela dit, cette base de données regroupe des informations essentielles permettant de répondre à notre question de recherche. En effet, grâce à une étude dont le but était de décrire les éléments contenus dans cette base et d'évaluer l'exactitude

des informations sur les médicaments, il en ressortait que le contenu de la banque de données de la RAMQ pourrait être utilisé pour surveiller l'exposition aux médicaments (116). Deuxièmement, la validité des codes de diagnostics contenus dans Med-Écho tient d'une étude canadienne considérant les définitions des CIM-9 et CIM-10. Cette dernière a rapporté les sensibilités (CIM-9 : 82 % et CIM-10 : 80 %) et spécificités (CIM-9 : 96 % et CIM-10 : 98 %) afin d'identifier l'IC (117). En assurant ainsi la validité d'utilité des codes de diagnostics référant à l'IC soient CIM-9 : 428.X, CIM-10 : I50.X.

Une combinaison des informations issues de ces bases de données a été effectuée et un historique complet de la mortalité hospitalière ainsi que des admissions en hospitalisation de patients au Québec a été obtenu.

2. Description de la cohorte d'origine

2.1 Population source

La population source est représentée par une cohorte de 40 % de personnes âgées de 66 ans et plus. Cette cohorte est fournie par la banque de données de la RAMQ entre janvier 1995 et décembre 2015. Elle ne représente que 40 % des données dont la RAMQ dispose, car ce régime n'autorise pas la possession d'un pourcentage supérieur à 40 de ses données. Il s'en est suivi, une sélection de deux catégories de patients. D'une part, les patients admis à l'hôpital avec un diagnostic principal d'IC défini selon les CIM-9 et CIM-10 (soit : CIM-9 codé en « 428,0, 428,1, 428,9 » ou CIM-10 codé en « I50.0, I50.1, I50.9 »), et d'autre part, les patients qui n'avaient pas été admis à l'hôpital avec un diagnostic principal d'IC durant les cinq dernières années précédant le début d'étude.

2.2 Date de référence

À l'aide de la base de données Med-Écho, une date de référence a été définie comme la première date d'admission à l'hôpital où le diagnostic principal d'IC chez des patients a été posé. Ce diagnostic était émis entre janvier 1998 et décembre 2015. À cette même date, l'identification des caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe) et cliniques (comorbidités) des patients a été relevée.

2.3 Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les participants devaient, dans un premier temps, être âgés de 66 ans au moment de leur sélection. En second lieu, une sélection des patients a été effectuée sur la base de leur hospitalisation à la suite d'un diagnostic principal d'IC. En connaissance du fait que l'IC soit une pathologie silencieuse c'est-à-dire qu'elle ne se manifeste par aucun symptôme dans les premiers stades (voir Figure 1 : stades A et B), cette maladie du cœur pourrait ne pas être l'origine principale du séjour de cette patientèle à l'hôpital, puisque sa détection ne devient plus possible lorsque le praticien demande un examen pour détecter la présence effective de la maladie. Par la suite, les patients devaient obligatoirement retourner en communauté pour avoir l'occasion d'être intégrés dans notre étude. Comme mentionné au chapitre I, les patients en hospitalisation ont un suivi constant des professionnels de santé et sont susceptibles de recevoir moins de médicaments par rapport à ceux en communauté (110). Enfin, les patients devaient détenir une couverture complète du régime d'assurance médicaments de la RAMQ, ce qui favorise le dénombrement de médicaments qu'ils ont reçus, et permet ainsi à l'évaluation de leur exposition aux médicaments.

2.4 Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus, d'une part, les patients qui avaient eu une hospitalisation à la suite d'un diagnostic d'IC dans les cinq dernières années précédant leur hospitalisation entre janvier 1998 et décembre 2015. Et d'autre part, les patients ayant été victimes d'une malignité ou affection grave qui a conduit à un séjour à l'hôpital avant janvier 1998. Ces deux critères de non-inclusion tiennent compte du fait qu'en 1997, une mise à jour des lignes directrices, relatives à l'évaluation et à la gestion des maladies du cœur, a été publiée.

2.5 Durée de suivi des participants

Finalement, les participants, qui répondaient aux critères de sélection sus-cités, ont été suivis sur une année maximum, entre le 1^{er} janvier 1998 (date de début de sélection) et le 31 décembre 2016 (date de fin de l'étude).

3. Devis d'étude

Pour des fins de l'étude, nous avons adopté le devis cas-témoin niché dans une cohorte.

3.1 Définition

Le devis cas-témoins niché dans une cohorte démontre depuis plusieurs années son efficacité couplée à son efficience dans les études en pharmacoépidémiologie et en cardiologie (118). Il est une variante du devis cas-témoins classique. Dans le devis classique, les individus sélectionnés (appelés des cas) présentent un évènement qui s'est déjà produit. Ces cas sont comparés aux individus appelés témoins chez qui l'évènement ne s'est pas produit au courant d'une période de suivi définie. Une collecte d'informations sur leur exposition est effectuée, par la suite, afin de déterminer si l'exposition est à l'origine du décès des individus. Cependant, ce devis présente une difficulté majeure pour ce qui est du choix des témoins à comparer aux cas. En effet, dans une étude cas-témoins classique, les témoins doivent provenir de la même population source que les cas, une condition parfois difficile à remplir, car on ne dispose pas de l'ensemble d'informations sur la population d'où proviennent les cas. En revanche, dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte, les cas sont issus d'une cohorte bien définie c'est-à-dire une cohorte sur laquelle on dispose des données sur tous les participants, comme cela se présente dans notre étude. Dans cette variante du devis cas-témoins, les témoins sont retenus par application d'un échantillonnage en densité d'incidence et l'appariement individuel au temps.

Cet échantillonnage stipule que les témoins sont sélectionnés parmi les personnes en vie au moment où un cas a été notifié. Il permet d'obtenir le rapport de cotes (RC) qui exprime le rapport de densité d'incidence (RDI) (119).

3.2 Justification du choix du devis

Le devis cas-témoin niché dans une cohorte permet de disposer des informations, déjà recueillies, sur les covariables circonscrites aux cas et aux témoins. Aussi, il garantit la possibilité de recourir à un appariement sur les facteurs potentiellement confondants connus de la littérature. En outre, notre étude, évaluant une relation entre l'exposition à l'usage de multiples médicaments et le risque de mortalité, fait intervenir une exposition qui varie dans le temps. Cette variation temporelle contraint une certaine rigueur dans le choix du devis et les analyses des données. Ultimement, l'adoption du devis cas-témoin niché offre les moyens peu coûteux, d'analyses et de contrôle de l'influence du facteur temps, à défaut d'un devis de cohorte.

3.3 Schéma de l'étude

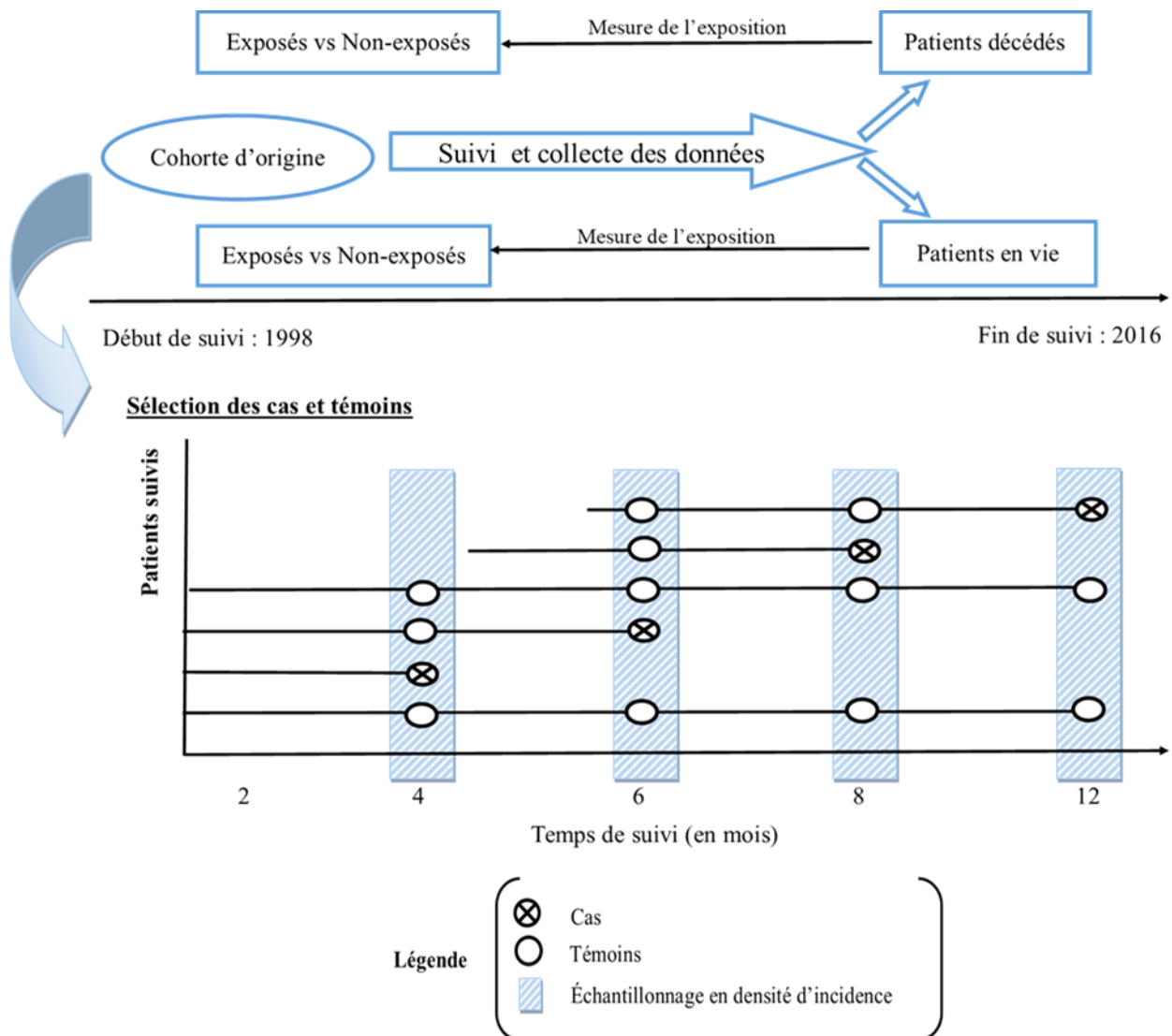


Figure 2 : Schéma de l'étude

4. Population d'étude

La population de l'étude représente un échantillon obtenu de la population source, c'est-à-dire celle de la cohorte d'origine définie plus haut, par application de l'approche par échantillonnage et selon les variables d'appariement que sont l'âge, le sexe et la durée de suivi des patients.

4.1 Description du processus de sélection des cas et des témoins

Les cas sont toutes personnes avec un diagnostic d'IC, décédées dans les 4 à 12 mois précédant leur date d'entrée à l'étude. Ils devaient bénéficier du régime public d'assurance médicaments dans les trois mois précédant leur date de décès. Ces deux critères permettent d'exprimer le temps d'exposition aux médicaments des participants. Aussi, les cas devaient avoir quatre témoins ou plus, à la suite du processus d'appariement.

Les témoins quant à eux sont toutes les personnes diagnostiquées d'IC, en vie au moment où les cas ont été identifiés. Ils ont été sélectionnés par application de l'échantillonnage en densité d'incidence sur un rapport cas-témoins, défini sur les bases d'un cas pour quatre à maximum 10 témoins. Ce choix de ratio se base notamment sur des conclusions émises d'études qui ont établi que l'application de l'approche d'échantillonnage en densité d'incidence avec des données clairsemées avait de fortes tendances à produire une surestimation de la mesure d'associations après l'analyse (120,121). Alors pour remédier à ce fait, Cheung et ses collaborateurs démontraient qu'une augmentation des effectifs concourrait à l'obtention de meilleurs estimateurs lors des analyses (122).

4.2 Définition et processus d'appariement

Dans le devis de type cas-témoins, l'appariement a pour but d'équilibrer les groupes cas et témoins selon la distribution des variables de confusion (123). L'appariement est donc employé pour remplacer l'effet de confusion des variables confondantes connues, de la population source, par un autre effet de confusion lié à la relation entre l'exposition et l'issue d'intérêt, sans pour autant affecter cette relation. Autrement dit, cette procédure aura tendance à annihiler l'influence de ces variables confondantes sur la relation étudiée, puisqu'en appariant on rend les témoins les plus semblables possibles aux cas, par rapport à ces variables potentiellement confondantes.

Dans notre étude, les variables appliquées à l'appariement étaient l'âge, le sexe et la durée de suivi des participants. À cet effet, nous avons sélectionné aléatoirement les contrôles selon le même sexe que les cas, une différence d'âge plus ou moins égale à un an (± 1 an) de celle des cas et dont la durée de suivi atteignait un maximum de six mois d'écart par rapport à celle des cas. Lorsque les témoins, susceptibles d'être appariés à un cas, étaient > 10 individus, un nombre aléatoire leur

était attribué et une sélection sur la base d'un rangement par ordre croissant a permis de retenir les 10 premiers individus comme témoins. On note également que tous les cas ayant moins de trois témoins ont été exclus ainsi que leurs témoins associés, car ils auraient créé un manque d'informations, et par conséquent un manque de comparabilité.

Par ailleurs, pour préserver l'appariement dans les analyses, l'introduction d'une variable pour chaque paire cas-témoins constituée est nécessaire (124). Cette variable induit un nombre important de coefficients à estimer d'où la difficulté d'évaluer l'effet des variables appariées sur l'association étudiée avec la fonction de vraisemblance classique (124,125). De ce fait, nous en avons tenu compte en procédant à une régression logistique conditionnelle. Cette dernière est une fonction mathématiquement développée dans le but d'estimer une mesure d'association idéale sur des sujets appariés. Elle est équivalente à la fonction de vraisemblance utilisée pour le modèle de Cox pour les risques indépendants, et fait appel au principe de la vraisemblance conditionnelle (124) qui s'étend dans les cas où les paires sont constituées de plus d'un cas et d'un témoin (par exemple un nombre variable de témoins par cas). Toutefois, cette manœuvre ne permet pas d'étudier la relation entre le facteur d'appariement et l'issue d'intérêt.

5. Puissance de l'étude

Pour estimer la puissance nécessaire à la réalisation de cette étude, compte tenu du manque de données dans la littérature, nous avons entrepris une simulation à partir du logiciel PASS v19.0.1 (voir annexe 1). Cette simulation a permis de retenir, dans un premier temps, une taille d'échantillon fixe soit 9 999 participants. De plus, nous avons connaissance du fait que le taux de mortalité chez les personnes atteintes d'une IC dans la population québécoise gravite autour de 5 % à 10 % (28). Dans un second temps, une étude mettant en exergue la relation entre la polypharmacie et la cardiopathie congénitale relevait que le RC était approximativement égal à 2,5 (126). À cet effet, nous avons pensé que la valeur possible du RC à la relation entre la polypharmacie et le risque de mortalité des malades d'IC pourrait être comprise inclusivement entre 1,25 et 2,50.

Ainsi, nous avons relevé que pour atteindre une puissance de 83 %, l'étude nécessitera 909 cas et 9 090 témoins pour détecter un RC de 1,25 avec un degré de significativité de 5 %.

6. Description des variables

6.1 Issue d'intérêt

L'issue d'intérêt correspond à la mortalité toutes causes confondues. Elle a été relevée grâce à la banque de données Med-Écho et de la RAMQ lorsque le décès survenait à l'hôpital ou à domicile.

6.2 Exposition d'intérêt

L'exposition d'intérêt est la polypharmacie. Elle a été caractérisée en deux définitions distinctes : la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires.

Au regard des données à notre disposition, nous avons standardisé, par la suite, chacune de nos définitions sur la base de la médiane. En effet, nous avons fixé le seuil des polypharmacies au nombre médian, respectif, de médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires. Ce procédé nous a valu de définir la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires comme le nombre supérieur ou égal à cinq médicaments cardiovasculaires (≥ 5 médicaments), reçus dans les trois derniers mois précédant la date de décès du cas (voir Annexe 3), et la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires comme le nombre supérieur ou égal à six médicaments non cardiovasculaires (≥ 6 médicaments), reçus dans les trois derniers mois précédant la date de décès du cas (voir Annexe 4).

Les trois derniers mois précédant la date de décès du cas, mentionné ci-dessus, constitue notre fenêtre d'exposition. Ils ont été choisis dans le but d'avoir une consommation active sur une période approximative de 90 jours. Cette période couvre à une marge suffisante pour entrevoir l'apparition des effets indésirables susceptibles de compromettre l'état de santé des patients. Par ailleurs, en considérant la proportion de l'exposition à l'usage de multiples médicaments, nos données montraient que les participants recevaient moins de médicaments dans le dernier mois précédant la date de décès, comparé à leur usage dans le deuxième mois et dans le troisième mois. Il en était de même pour la consommation dans le deuxième mois en comparaison à celle dans le troisième. Alors, pour juger de l'impact quasi réel de l'exposition aux médicaments, nous avons étendu la

mesure de notre exposition sur l'ensemble de ces mois. Par conséquent, notre fenêtre d'exposition est définie aux trois mois précédant la date du cas ou précédant la date de sélection des témoins.

6.3 Covariables

Nous avons pris en considération plusieurs covariables comme des variables potentiellement confondantes pour évaluer l'association entre la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires ou non et le risque de mortalité. Elles sont notamment les variables cliniques, dont dix comorbidités (les cardiopathies ischémiques, les arythmies cardiaques, la MAP, les hémorragies majeures, les maladies du foie, l'insuffisance rénale, la MPOC et certains facteurs de risque cardiovasculaire dont la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension artérielle) et quatre classes de médicaments cardiovasculaires (inhibiteurs de l'angiotensine II, bêtabloquants, hydralazine, spironolactone ou éplérénone). Toutes ces comorbidités ont été identifiées à la date de référence à partir des codes CIM-9 et CIM10 déterminés à l'aide de la liste de diagnostics secondaires figurant dans les dossiers de sortie de l'hôpital de la base Med-Écho.

Il est à préciser que le choix d'ajuster la relation entre la polypharmacie et le risque de mortalité sur les quatre types de médicaments cardiovasculaires, sus-cités, repose sur trois faits soutenus par les directives de prise en charge de l'IC au Canada (21). On note, premièrement, que ce sont des médicaments cardiovasculaires utilisés en premier recours chez des patients diagnostiqués d'IC (pour ce qui est des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). En second lieu, la spironolactone ou l'éplérénone sont utilisés à des stades graves de maladie. Et enfin, l'hydralazine qui est utilisée en complément à la thérapie standard chez les patients d'ethnicité noire ou en substitut chez des patients intolérants aux IECA, ARA ou IRAN.

7. Analyses statistiques

Les analyses des données ont été réalisées suivant trois étapes majeures à savoir, des analyses descriptives, bivariées et multivariées.

Les analyses descriptives ont été exploitées pour résumer les caractéristiques démographiques, cliniques et l'état de santé des participants de la cohorte source : la fréquence pour les variables

catégorielles, la moyenne et l'écart-type pour les variables numériques. Aucune donnée manquante n'était relevée dans notre étude.

À partir de la cohorte d'origine, la méthode de Kaplan Meier a été appliquée afin d'établir les relations entre la mortalité toutes causes confondues chez les patients nouvellement diagnostiqués d'IC dans les 12 mois suivant l'entrée dans la cohorte et, respectivement, la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires, la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires et les types d'IC. On note, ici, que la polypharmacie rapportée aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires est définie par l'ensemble de ces médicaments reçus tout au long des 12 mois de suivi. Une application du test de log-rank a été utilisée pour comparer les risques de décès dans les différents groupes. Dans le but d'apprécier la variation du nombre de médicaments dans les différents mois précédant la date de décès des cas, nous avons appliqué le test de McNemar.

La régression logistique conditionnelle a permis la réalisation des analyses brutes et multivariées. Ces analyses ont été basées sur la construction de modèles résumés dans le Tableau 4. Les analyses brutes consistaient à étudier l'association entre le risque de mortalité et chacune des covariables.

Les analyses multivariées, quant à elles, servaient à évaluer, d'une part, l'association entre la polypharmacie (cardiovasculaire et non cardiovasculaire) et le risque de mortalité ajusté aux comorbidités et à certains médicaments cardiovasculaires, et d'autre part pour les analyses de sous-groupes, au travers desquelles, nous procédions à l'examen de l'association entre la polypharmacie (cardiovasculaire et non cardiovasculaire) et le risque de mortalité selon les types d'IC ajusté aux comorbidités et à certains médicaments cardiovasculaires. Les sous-groupes ont été définis par la catégorisation des patients présentant respectivement une IC gauche, une IC congestive non spécifique et une IC non spécifique.

Pour des fins de ces analyses, les estimations ont été présentées avec des intervalles de confiance à 95 %. Les logiciels SAS et R ont été utilisés respectivement pour la construction de la cohorte et les analyses des données.

Tableau 4 : Modèles d'analyses effectués

Modèles d'analyses	Buts	Descriptions	Présentations
Modèle 0 : Analyse de régression logistique conditionnelle simple	Mettre en relation la mortalité toutes causes confondues des patients diagnostiqués d'IC et la polypharmacie cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Mettre en relation la mortalité toutes causes confondues des patients diagnostiqués d'IC et chacune des covariables rapportées (exception faite des variables d'appariement)	Modèle brut : la relation entre chacune des expositions (polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires) est évaluée par entrée unique des dites variables dans le modèle. Il en est de même pour les comorbidités et les classes de médicaments.	MIC ~ Polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires MIC ~ Polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires MIC ~ Chacune des comorbidités MIC ~ Chaque médicament cardiovasculaire (hydralazine, spironolactone ou éplérénone, bêtabloquants et inhibiteurs d'angiotensine)
Modèle 1 : Analyse de régression logistique conditionnelle multivariée	Vérifier si la relation entre la mortalité des patients diagnostiqués d'IC et la polypharmacie reste stable après ajustement des comorbidités et médicaments	Modèle ajusté aux comorbidités et aux classes de médicaments	MIC ~ Polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires + Polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires + Comorbidités + Classes de médicaments

IC=Insuffisance cardiaque, MIC=Mortalité toutes causes confondues des patients avec une insuffisance cardiaque

8. Considérations éthiques

Cette étude a été soumise et approuvée, par le comité éthique de recherche de 12-138-CERES de l'Université de Montréal, le 10 octobre 2017 et renouvelée le 22 avril 2020.

Chapitre IV Présentations des résultats

Cette section met l'accent sur la description des données de la cohorte d'origine, celle de l'échantillon des cas et témoins ainsi que de la mise en évidence des relations entre la polypharmacie et le risque de mortalité. Elle s'étend sur sept rubriques dont trois relatives aux informations issues de la population source et quatre qui ressortent les résultats de l'échantillon cas et témoins.

1. Sélection des patients de la cohorte d'origine

Entre les années 1995 et 2015, les banques de données de la RAMQ ont permis d'identifier 531 299 personnes âgées de 66 ans et plus. Parmi celles-ci, une cohorte de 12 242 personnes répondait à nos critères d'inclusion (Figure 3).

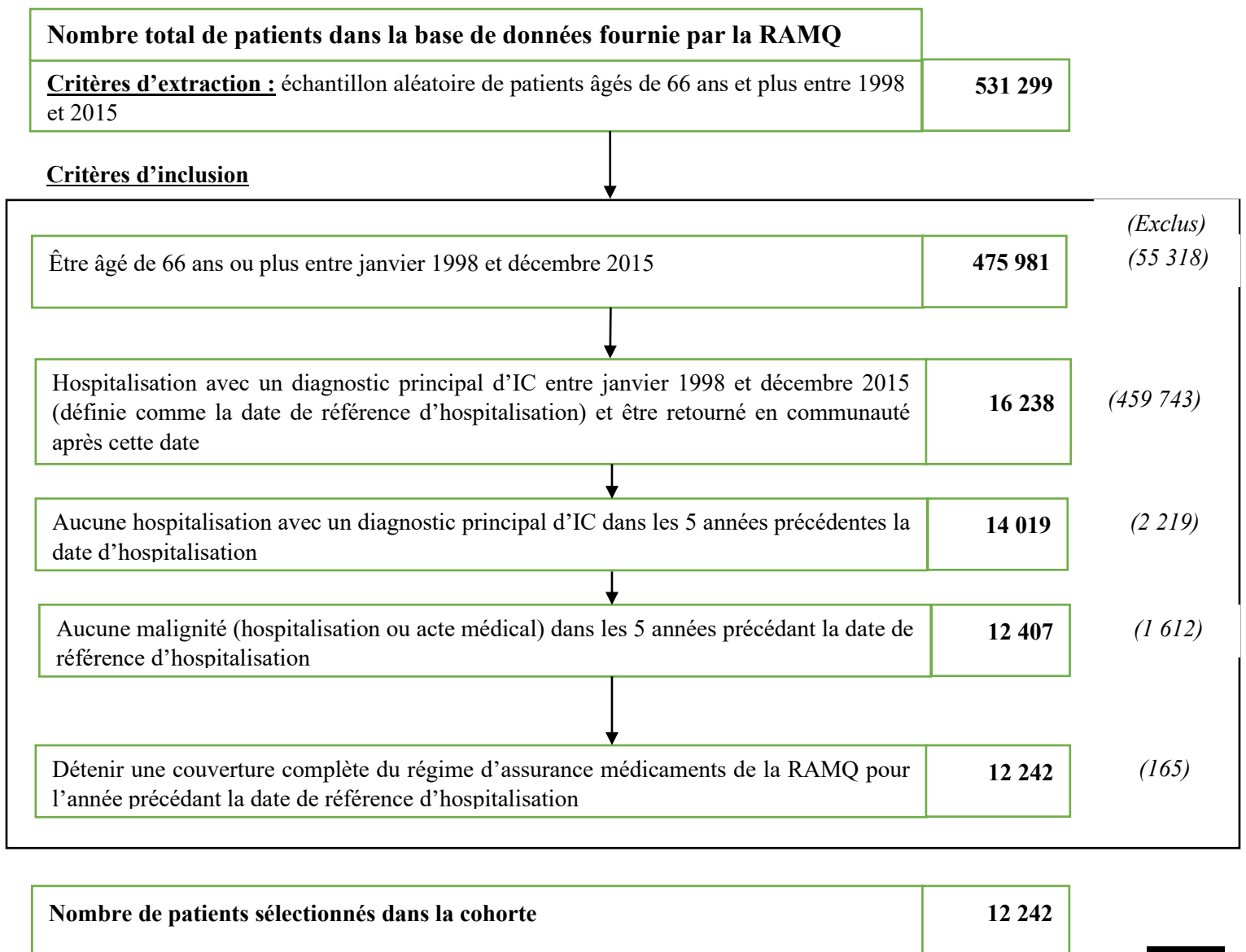


Figure 3 : Critères de sélection de la cohorte d'origine

2. Données démographiques et cliniques de la cohorte d'origine

Le Tableau 5 présente les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sélectionnés.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec un diagnostic d'IC et selon le type d'IC

Variables	Cohorte totale N=12242	IC non spécifique congestive N=3772	IC gauche N=6134	IC non spécifique N=2336
Hommes n (%)	5549 (45,3)	1861 (49,3)	2610 (42,5)	1078 (46,1)
Âge (en années)				
Moyenne ± ET	81,6 ± 6,9	81,8 ± 6,9	81,5 ± 6,9	81,6 ± 6,9
Médiane (EIQ)	81,5 (9,9)	81,7 (9,7)	81,4 (10,1)	81,5 (9,9)
Groupe d'âge n (%)				
66-74	5430 (44,4)	1693 (44,9)	2685 (43,8)	1052 (45,0)
75-84	5197 (42,5)	1616 (42,8)	2612 (42,6)	969 (41,5)
85 et +	1615 (13,2)	463 (12,3)	837 (13,6)	315 (13,5)
Comorbidités à la date de référence n (%)				
Toutes les cardiopathies				
ischémiques	6996 (57,1)	2059 (54,6)	3726 (60,7)	1211 (51,8)
Infarctus du myocarde	2258 (18,4)	614 (16,3)	1296 (21,1)	348 (14,9)
Cardiomyopathies	618 (5,0)	212 (5,6)	272 (4,4)	134 (5,7)
Toutes les arythmies				
cardiaques	5450 (44,5)	1727 (45,8)	2683 (43,7)	1040 (44,5)
Fibrillation auriculaire	4360 (35,6)	1451 (38,5)	2102 (34,3)	807 (34,5)
Maladies valvulaires	3239 (26,5)	1007 (26,7)	1657 (27,0)	575 (24,6)
Maladie cérébrovasculaire	552 (4,5)	115 (3,0)	340 (5,5)	97 (4,2)
Maladie artérielle				
périphérique	1839 (15,0)	477 (12,6)	1033 (16,8)	329 (14,1)
Hypertension artérielle	6733 (55,0)	2104 (55,8)	3376 (55,0)	1253 (53,6)
Cardiomyopathie et				
Insuffisance rénale	36 (0,3)	16 (0,4)	13 (0,2)	7 (0,3)
Cardiopathie hypertensive	145 (1,2)	35 (0,9)	93 (1,5)	17 (0,7)
Dyslipidémie	4455 (36,4)	1399 (37,1)	2232 (36,4)	824 (35,3)
Diabète et ses				
complications	4351 (35,5)	1375 (36,5)	2192 (35,7)	784 (33,6)
Hémorragies majeures	1092 (8,9)	370 (9,8)	515 (8,4)	207 (8,9)
Hémorragies				
intracrâniennes majeures	162 (1,3)	52 (1,4)	76 (1,2)	34 (1,5)
Hémorragies gastro-intestinales majeures	952 (7,8)	325 (8,6)	449 (7,3)	178 (7,6)
Insuffisance rénale				
chronique	5099 (41,7)	1575 (41,8)	2570 (41,9)	954 (40,8)
Insuffisance rénale				
chronique ≤30 mL/min/m ²	1172 (9,6)	474 (12,6)	532 (8,7)	166 (7,1)
Insuffisance rénale aiguë	2072 (16,9)	667 (17,7)	1088 (17,7)	317 (13,6)
Maladie pulmonaire				
obstructive chronique	3746 (30,6)	1057 (28,0)	1999 (32,6)	690 (29,5)
Œdème pulmonaire	145 (1,2)	66 (1,7)	40 (0,7)	39 (1,7)
Pneumonie	671 (5,5)	206 (5,5)	377 (6,1)	88 (3,8)

Maladie du foie	150 (1,2)	60 (1,6)	62 (1,0)	28 (1,2)
Maladie rhumatismale	958 (7,8)	341 (9,0)	443 (7,2)	174 (7,4)
Ulcère gastro-duodénal	289 (2,4)	83 (2,2)	141 (2,3)	65 (2,8)
Dépression	243 (2,0)	90 (2,4)	108 (1,8)	45 (1,9)
Usage des médicaments				
Dans les 3 mois précédant la sortie de l'hôpital				
Diurétiques	7885 (64,4)	2625 (69,6)	3754 (61,2)	1506 (64,5)
Diurétiques de l'anse	6850 (56,0)	2360 (62,6)	3186 (51,9)	1304 (55,8)
Métolazone	75 (0,6)	48 (1,3)	20 (0,3)	7 (0,3)
Inhibiteur de l'angiotensine II	6947 (56,8)	2120 (56,2)	3456 (56,3)	1371 (58,7)
IECA	4666 (38,1)	1406 (37,3)	2370 (38,6)	890 (38,1)
Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II	2540 (20,7)	801 (21,2)	1220 (19,9)	519 (22,2)
Bêtabloquants	6770 (55,3)	2180 (57,8)	3328 (54,3)	1262 (54,0)
Metoprolol	3080 (25,2)	1038 (27,5)	1529 (24,9)	513 (22,0)
Carvédilol	318 (2,6)	131 (3,5)	117 (1,9)	70 (3,0)
Bisoprolol	2452 (20,0)	741 (19,6)	1198 (19,5)	513 (22,0)
Autres Bêtabloquants	1134 (9,3)	343 (9,1)	585 (9,5)	206 (8,8)
Amlodipine	3403 (27,8)	998 (26,5)	1763 (28,7)	642 (27,5)
Bloqueurs des canaux calciques non-amlodipine	2588 (21,1)	745 (19,8)	1398 (22,8)	445 (19,0)
Digoxine	1874 (15,3)	684 (18,1)	809 (13,2)	381 (16,3)
Hydralazine	211 (1,7)	66 (1,7)	110 (1,7)	35 (1,5)
Nitrates	3889 (31,8)	1106 (29,3)	2069 (33,7)	714 (30,6)
Statine	6637 (54,2)	2056 (54,5)	3301 (53,8)	1280 (54,8)
Antiarythmique (amiodarone ou propafenone)	966 (7,9)	261 (6,9)	494 (8,1)	211 (9,0)
Warfarine	4322 (35,3)	1542 (40,9)	1957 (31,9)	823 (35,2)
DOAC	497 (4,1)	174 (4,6)	222 (3,6)	101 (4,3)
Antiplaquettaires (clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor)	1674 (13,7)	470 (12,5)	890 (14,5)	314 (13,4)
ASA faible dose	1830 (14,1)	468 (12,4)	1039 (16,9)	323 (13,8)
Spironolactone ou éplérénone	753 (6,2)	277 (7,3)	290 (4,7)	186 (8,0)

ET= Écart-type, IC= Insuffisance cardiaque, IECA=Inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine, ASA faible dose=Acide acétylsalicylique à faible dose, DOAC=Direct oral anticoagulants

Cette cohorte d'âges moyens de 81,6 ans comptait 45,3 % d'hommes. Elle présentait comme principales comorbidités, la cardiopathie ischémique (57,1 %), l'hypertension (55,0 %), les arythmies cardiaques (44,5 %), l'IRC (41,7 %) et la dyslipidémie (36,4 %). En outre, la cohorte enregistrait plus de patients avec un diagnostic spécifique d'IC gauche par rapport aux autres types (50,1 % vs 49,9 %). Les comorbidités, dont les cardiopathies ischémiques (60,7 %), la MAP (16,8 %) et la MPOC (32,6 %), étaient plus présentes chez les patients avec un diagnostic

spécifique d'IC gauche. Le pourcentage de patients comorbide à l'IRC était quasiment le même selon les différents types d'IC.

Les médicaments tels les diurétiques, les inhibiteurs de l'angiotensine, les bêtabloquants et les statines étaient les plus reçus. Parmi les patients présentant une IC non congestive, 69,6 % et 57,8 % avaient reçu respectivement les diurétiques et les bêtabloquants. Et, parmi ceux avec un diagnostic d'IC non spécifique, 58,7 % avaient reçu des inhibiteurs d'angiotensine et 54,8 % des statines.

3. Mortalité au cours du suivi

Le taux de mortalité enregistré sur une année de suivi était de 21,6 % soit 2 646 décès répertoriés. Ce taux diffère suivant l'usage des médicaments non cardiovasculaires et le type d'IC que présentaient les patients. Les figures 4 et 5 présentent, respectivement, l'ensemble des décès enregistrés au cours du suivi des patients selon leur usage des médicaments et le type d'IC dont ils sont atteints.

Le taux de mortalité des patients présentant une polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires était de 21,9 % au courant d'une année de suivi. Le test de log-rank ($p=0,47$) de la Figure 4A témoigne qu'aucune différence significative du risque de mortalité n'a point été observée chez ces personnes comparativement à celles qui ne présentaient pas cette polypharmacie (21,3 %).

Dans la même logique, le taux de mortalité des participants avec une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires (≥ 6 médicaments) était plus élevé par rapport à leurs opposés (< 6 médicaments) (23,9 % vs 18,9 %). L'observation des courbes de la Figure 4B permet de constater cette différence significative du risque.

En observant la Figure 5 et la valeur du test de log-rank ($p < 0,01$), on remarque une différence significative du risque de mortalité d'où ce risque semble plus important chez les patients avec un diagnostic d'IC de type non spécifique congestif qu'avec un diagnostic de type IC non spécifique ou IC gauche.

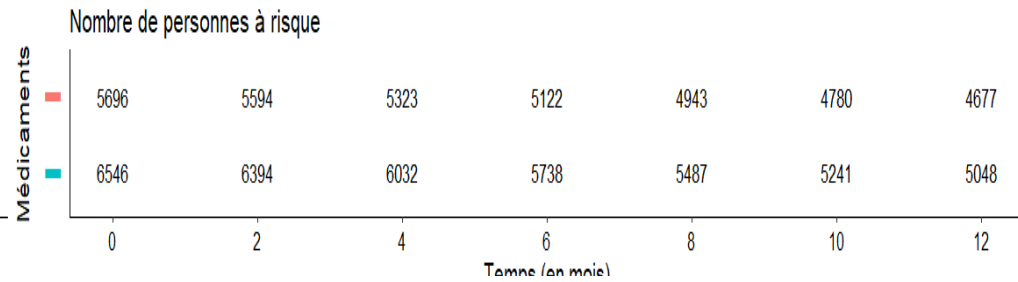
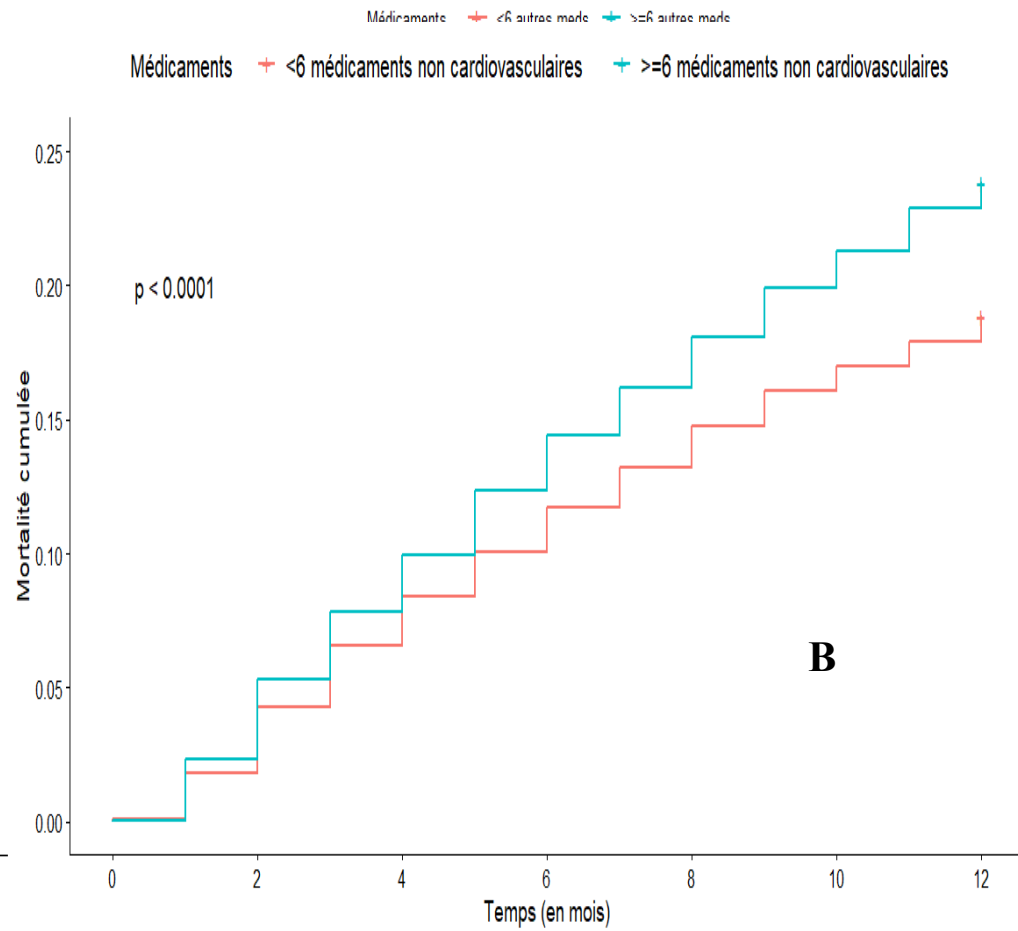
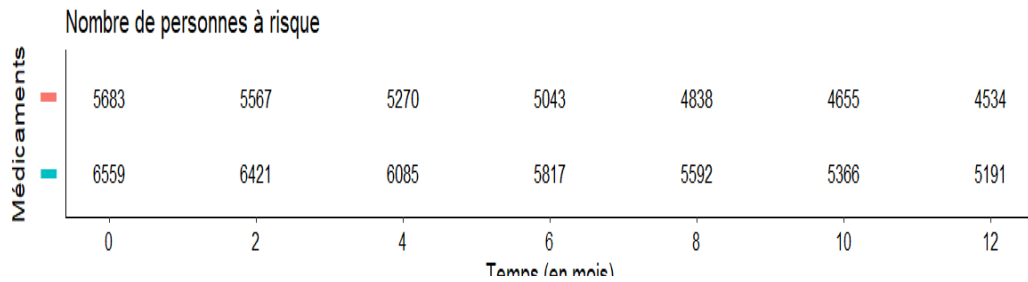
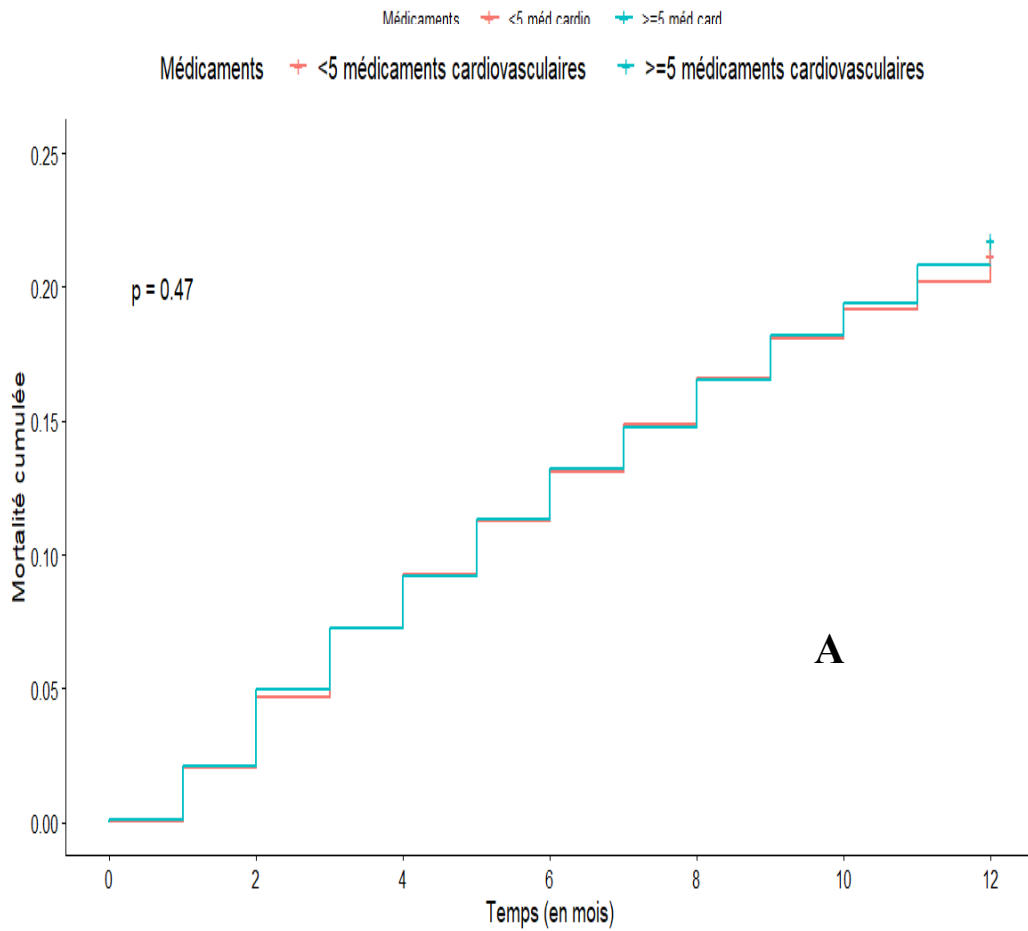


Figure 4 : Mortalité cumulative sur un an de la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires (A) et non cardiovasculaires (B)

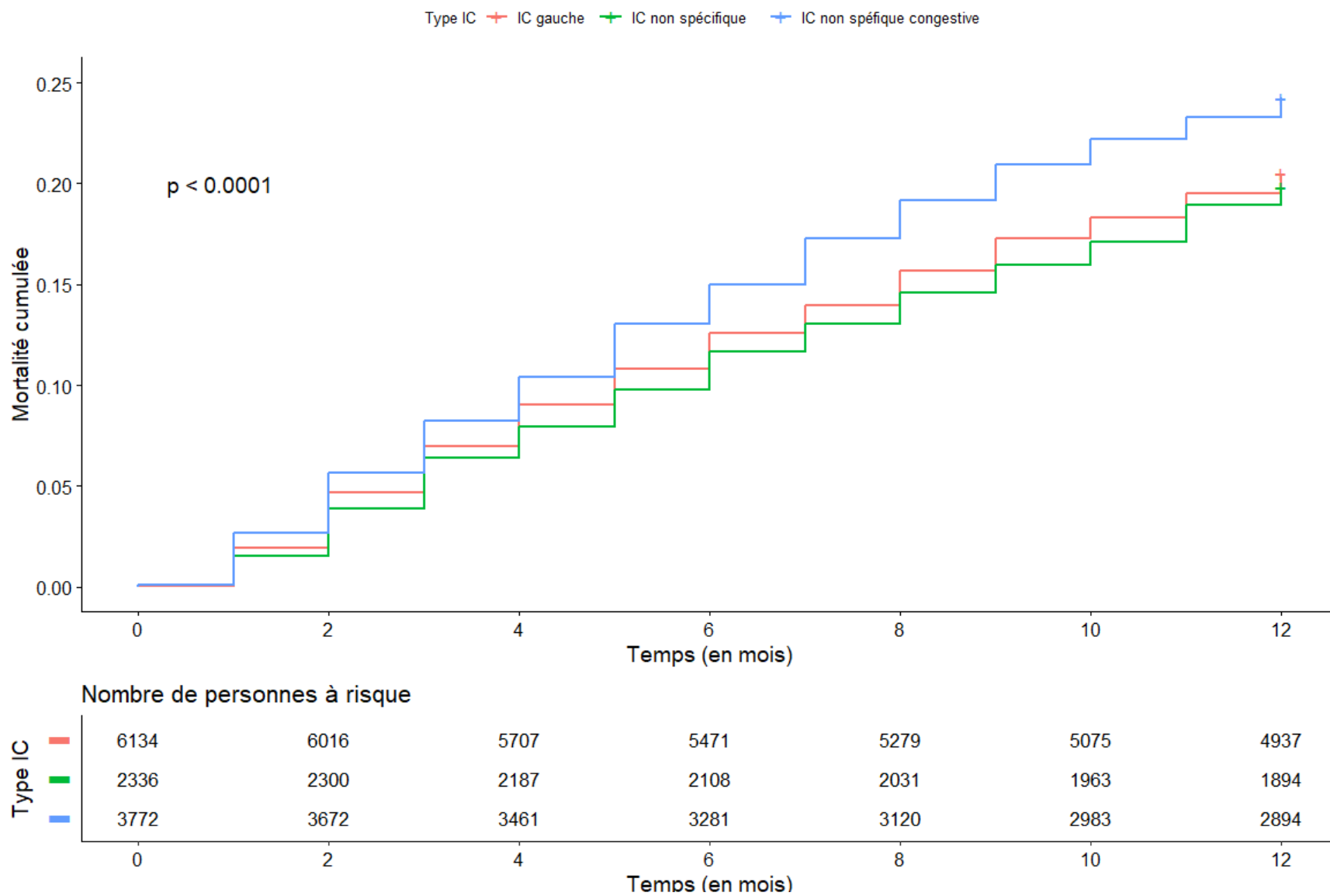


Figure 5 : Mortalité cumulée sur une année selon le type d'insuffisance cardiaque
 IC : Insuffisance cardiaque

4. Sélection des cas et des témoins

À la suite de l'application des critères relatifs à la sélection des patients décédés, nous avons enregistré 1 530 cas de décès toutes causes confondues. Parmi ces cas, 733 avaient été diagnostiqués d'une IC gauche, 531 d'une IC congestive non spécifique et 266 avec une IC non spécifique. Puis, nous avons sélectionné 14 804 témoins qui étaient issus du processus d'appariement sur les variables âge, sexe et durée de suivi des participants ainsi que d'un ratio variant entre 4 et 10 témoins pour un cas (Figure 6).

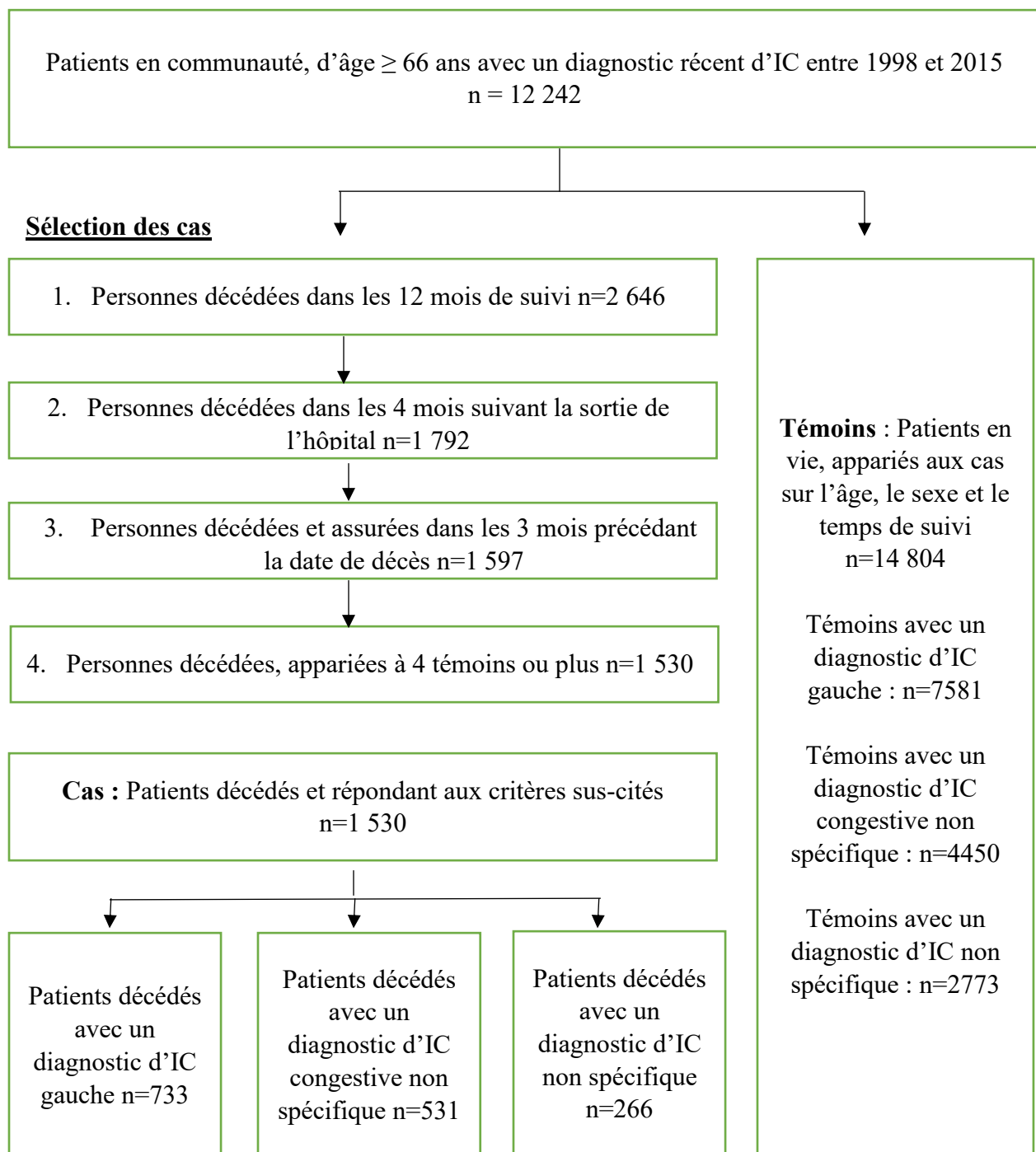


Figure 6 : Sélection des cas et des témoins

5. Données démographiques et cliniques des cas et témoins

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques des cas et témoins

Variables	Cas n =1530	Témoin n = 14 804
Sexe		
Hommes	727 (47,5)	7020 (47,4)
Âge (en années)		
Moyenne ± ET	83,4 ± 6,7	83,3 ± 6,5
Groupe d'âge (%)		
66-74	184 (12,0)	1759 (11,9)
75-84	698 (45,6)	6969 (47,1)
85 et +	648 (42,4)	6076 (41,0)
Comorbidités à la date de référence n (%)		
Toutes les cardiopathies ischémiques	931 (60,8)	8452 (57,1)
Toutes les arythmies cardiaques	636 (41,6)	6675 (45,1)
Maladie artérielle périphérique	292 (19,1)	2126 (14,4)
Hypertension artérielle	754 (49,3)	8384 (56,6)
Dyslipidémie	476 (31,1)	5475 (37,0)
Diabètes et ses complications	555 (36,3)	5093 (34,4)
Hémorragies majeures	183 (12,0)	1248 (8,4)
Insuffisance rénale chronique	788 (51,5)	6043 (40,8)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	549 (35,9)	4319 (29,2)
Maladie du foie	23 (1,5)	127 (0,9)
Usage des médicaments		
Dans les 3 mois précédant la date de décès		
Diurétiques	1382 (90,3)	13 503 (91,2)
Diurétiques de l'anse	1371 (89,6)	13 292 (89,8)
Inhibiteur de l'angiotensine II	763 (49,9)	9485 (64,1)
IECA	561 (36,7)	6756 (45,6)
Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II	220 (14,4)	3068 (20,7)
Bêtabloquants	921 (60,2)	9959 (67,3)
Metoprolol	405 (26,5)	4289 (29,0)
Carvédilol	78 (5,1)	657 (4,4)
Bisoprolol	377 (24,6)	4219 (28,5)
Autres bêtabloquants	77 (5,0)	942 (6,4)
Hydralazine	110 (7,2)	531 (3,6)
Nitrates	697 (45,6)	5885 (39,8)
Warfarine	567 (37,1)	6179 (41,7)
DOAC	66 (4,5)	847 (5,8)
Spironolactone ou éplérénone	324 (21,2)	2628 (17,8)

ET= Écart-type, IC= Insuffisance cardiaque, IECA=Inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine, DOAC=Direct oral anticoagulant

Nous observons du Tableau 6 que les cas étaient en majeure partie des hommes (47,5 %), d'âge moyen de 83,4 ans. Parmi ces cas, 98,6 % de ces cas présentaient au moins une comorbidité. Les cardiopathies ischémiques, l'IRC, l'hypertension, les arythmies cardiaques, le diabète avec complications et la MPOC étaient les comorbidités les plus rencontrées. Tout comme dans la cohorte globale, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs d'angiotensine et les statines étaient les médicaments les plus reçus par les patients. On notait une forte consommation d'hydralazine et spironolactone ou éplérénone chez les cas comparativement aux témoins (7,2 % vs 3,6 % et 21,2 % vs 17,8 % respectivement).

6. Profil d'usage des médicaments

La Figure 7 révèle que dans les trois mois précédant la date de survenue des cas, la prévalence de la polypharmacie aux médicaments de type cardiovasculaire (≥ 5 médicaments) était de 70,3 % chez les témoins et 65,0 % chez les cas. On observe également que la proportion de cas exposés à une polypharmacie aux médicaments de type non cardiovasculaire était de 63,9 %. Pourtant elle ne représentait que 56,0 % chez les témoins.

Nous avons également constaté une variation de la polypharmacie dans les trois mois précédant la date de décès des cas. En effet, la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires a diminué de 32,8 points de pourcentage ($p < 0,002$) tandis que celle aux médicaments non cardiovasculaires de 26,4 points de pourcentage ($p < 0,005$) entre le troisième et le premier mois.

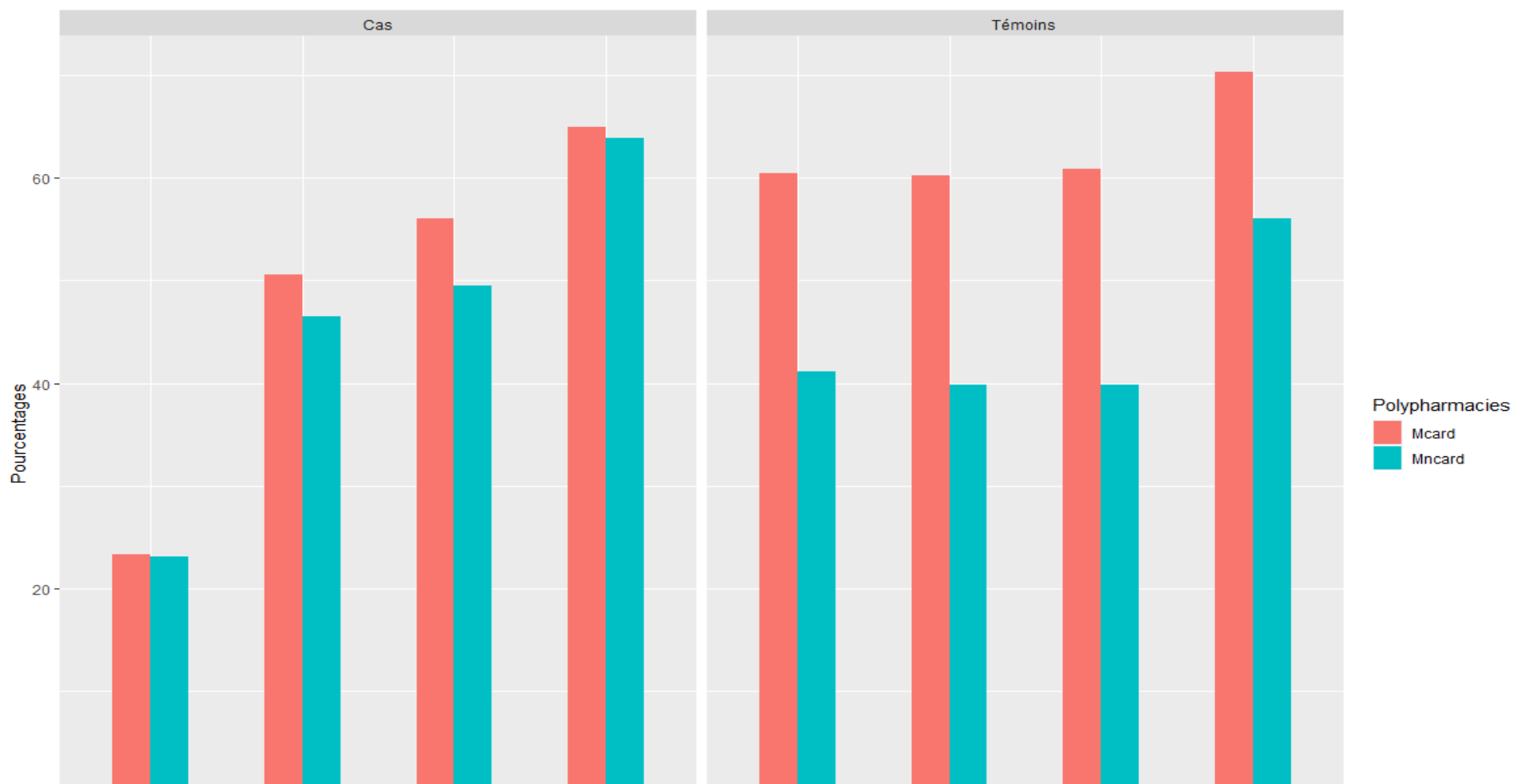


Figure 7 : Profil d'usage des médicaments dans les mois précédant la date de survenue des cas
Mcard : médicaments cardiovasculaires, Mncard : médicaments non cardiovasculaires

7. Associations entre la polypharmacie et la mortalité des patients avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque

Le Tableau 7 ci-dessous présente les analyses brutes et ajustées pour évaluer l'association entre la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaire et non cardiovasculaire et le risque de mortalité des patients avec un diagnostic d'IC.

Tableau 7 : Évaluation des associations brutes et ajustées entre la polypharmacie et le risque de mortalité toutes causes confondues des patients avec un diagnostic d'IC

Variables	RC (IC 95 %)	
	Bruts	Ajustés
Polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires		
< 5 médicaments	Référence	Référence
≥ 5 médicaments	0,79 (0,71-0,89)	0,91 (0,79-1,04)
Polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires		
< 6 médicaments	Référence	Référence
≥ 6 médicaments	1,43 (1,28-1,60)	1,24 (1,10-1,40)
Comorbidités à la date de référence		
Toutes les cardiopathies ischémiques (oui/non)	1,18 (1,06-1,32)	1,22 (1,10-1,39)
Toutes les arythmies cardiaques (oui/non)	0,86 (0,77-0,96)	0,85 (0,76-0,95)
Maladie artérielle périphérique (oui/non)	1,43 (1,24-1,63)	1,31 (1,13-1,51)
Hypertension artérielle (oui/non)	0,73 (0,65-0,82)	0,84 (0,75-0,95)
Dyslipidémie (oui/non)	0,77 (0,69-0,87)	0,76 (0,67-0,87)
Diabète et ses complications (oui/non)	1,09 (0,98-1,23)	1,06 (0,94-1,19)
Hémorragies majeures (oui/non)	1,48 (1,25-1,74)	1,36 (1,15-1,61)
Insuffisance rénale chronique (oui/non)	1,56 (1,40-1,74)	1,34 (1,19-1,50)
Maladie pulmonaire obstructive chronique (oui/non)	1,37 (1,23-1,53)	1,22 (1,08-1,38)
Maladie du foie (oui/non)	1,77 (1,13-2,77)	1,54 (0,97-2,43)
Classes de médicaments		
Inhibiteurs de l'angiotensine II (oui/non)	0,54 (0,49-0,60)	0,64 (0,57-0,72)
Bêta-bloquants (oui/non)	0,74 (0,66-0,83)	0,79 (0,70-0,90)
Hydralazine (oui/non)	2,10 (1,70-2,60)	1,58 (1,26-1,98)
Spironolactone ou éplérénone (oui/non)	1,27 (1,11-1,45)	1,35 (1,17-1,54)

RC= Rapport de cotes, IC 95 %= Intervalle de confiance à 95 %

Par application du modèle 0, il ressort de ce tableau que la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires était significativement associée à un risque plus faible de mortalité toutes causes confondues des patients avec un diagnostic d'IC (RC=0,79; IC 95 % : 0,71-0,89). Le risque de mortalité était 43 % plus élevé (RC=1,43; IC 95 % : 1,28-1,60) chez les patients avec une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires (≥ 6 médicaments) comparativement à

ceux en absence de polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires. Ces observations diffèrent lorsqu'on procède à l'ajustement (modèle 1) pour les comorbidités et les classes de médicaments cardiovasculaires, puisqu'on n'observe plus une association statistiquement significative de la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires. En revanche, la relation demeure significative chez les personnes avec une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires. Mais le risque de mortalité diminue de 19 points de pourcentage par rapport au risque issu de l'analyse brute.

Suivant les résultats obtenus à partir des modèles 0 et 1, les cardiopathies ischémiques, la MAP, les hémorragies majeures, l'IRC et la MPOC ainsi que les médicaments hydralazine, spironolactone ou éplérénone, ont démontré être associés significativement à un risque plus élevé de mortalité des patients avec un diagnostic d'IC dans les analyses brutes et ajustées. Selon ces mêmes modèles, l'hypertension, la dyslipidémie, les inhibiteurs de l'angiotensine II et les bêtabloquants étaient associés à un risque plus faible de mortalité. Les arythmies cardiaques quant à elles ont démontré des associations antagonistes dans les analyses brutes et ajustées. Elles étaient associées à un risque plus faible de mortalité de 15 % dans l'analyse ajustée (RC=0,85; IC 95 % : 0,76-0,95), mais à un risque plus élevé de mortalité dans l'analyse brute (RC=1,18; IC 95 % : 0,77-0,96).

8. Analyse de sous-groupes

Les analyses de sous-groupes, notifiées comme les analyses spécifiques de l'association entre la polypharmacie et le risque de mortalité chez des patients présentant un type d'IC non spécifique, gauche ou congestive non spécifique, révèlent des résultats rapportés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Évaluation des associations entre la polypharmacie et le risque de mortalité toutes causes confondues selon le type d'IC diagnostiqué

Variables	IC congestive non spécifique RC (IC 95 %)		IC gauche RC (IC 95 %)		IC non spécifique RC (IC 95 %)	
	Bruts	Ajustés	Bruts	Ajustés	Bruts	Ajustés
Polypharmacie médicaments cardiovasculaires						
< 5 médicaments	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence
≥ 5 médicaments	0,70 (0,56-0,88)	0,82 (0,62-1,09)	0,87 (0,73-1,04)	1,04 (0,83-1,29)	0,86 (0,61-1,21)	1,15 (0,75-1,77)
Polypharmacie médicaments non cardiovasculaires						
< 6 médicaments	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence
≥ 6 médicaments	1,40 (1,13-1,75)	1,25 (0,98-1,59)	1,51 (1,27-1,79)	1,31 (1,09-1,57)	1,28 (0,92-1,76)	1,19 (0,83-1,71)
Comorbidités à la date de référence						
Toutes les cardiopathies ischémiques (Oui/Non)	1,18 (0,95-1,46)	1,24 (0,98-1,58)	1,20 (1,01-1,42)	1,17 (0,98-1,41)	0,72 (0,52-1,01)	0,73 (0,51-1,05)
Toutes les arythmies cardiaques (Oui/Non)	0,81 (0,65-1,00)	0,75 (0,60-0,95)	0,85 (0,72-1,00)	0,83 (0,70-0,99)	0,92 (0,65-1,30)	0,85 (0,58-1,25)
Maladie artérielle périphérique (Oui/Non)	1,29 (0,96-1,71)	1,23 (0,91-1,68)	1,71 (1,40-2,09)	1,58 (1,28-1,95)	1,33 (0,82-2,16)	1,16 (0,67-2,01)
Hypertension artérielle (Oui/Non)	0,76 (0,61-0,95)	0,88 (0,69-1,11)	0,73 (0,62-0,87)	0,83 (0,69-1,00)	0,61 (0,43-0,86)	0,68 (0,46-1,01)
Dyslipidémie (Oui/Non)	0,78 (0,62-0,98)	0,75 (0,58-0,97)	0,75 (0,63-0,90)	0,71 (0,58-0,86)	0,82 (0,58-1,17)	0,86 (0,58-1,29)
Diabète et ses complications (Oui/Non)	1,13 (0,91-1,40)	1,09 (0,85-1,38)	1,13 (0,95-1,34)	1,08 (0,90-1,30)	0,97 (0,69-1,37)	0,93 (0,63-1,38)

Hémorragies majeures (Oui/Non)	1,51 (1,10-2,06)	1,40 (1,01-1,95)	1,47 (1,14-1,90)	1,30 (0,99-1,70)	1,71 (0,96-3,03)	2,26 (1,21-4,22)
Insuffisance rénale chronique (Oui/Non)	1,58 (1,27-1,95)	1,44 (1,15-1,82)	1,46 (1,24-1,72)	1,13 (0,95-1,35)	1,68 (1,22-2,29)	1,55 (1,09-2,21)
Maladie pulmonaire obstructive chronique (Oui/Non)	1,29 (1,03-1,61)	1,16 (0,91-1,47)	1,41 (1,19-1,68)	1,27 (1,06-1,52)	1,31 (0,94-1,83)	1,21 (0,84-1,73)
Maladie du foie (Oui/Non)	1,76 (0,75-4,14)	1,58 (0,64-3,91)	1,88 (0,86-4,08)	1,99 (0,90-4,43)	4,61 (0,85-24,89)	4,97 (0,87-28,46)
Classes de médicaments						
Inhibiteurs de l'angiotensine II (Oui/Non)	0,55 (0,44-0,69)	0,64 (0,50-0,83)	0,50 (0,42-0,59)	0,56 (0,46-0,67)	0,55 (0,39-0,79)	0,65 (0,43-0,96)
Bêta-bloquants (Oui/Non)	0,69 (0,55-0,86)	0,74 (0,58-0,94)	0,84 (0,71-0,99)	0,86 (0,71-1,04)	0,69 (0,48-1,00)	0,70 (0,47-1,06)
Hydralazine (Oui/Non)	1,36 (0,87-2,14)	1,03 (0,64-1,66)	2,58 (1,84-3,62)	1,84 (1,27-2,66)	2,69 (1,32-5,87)	2,189 (1,01-4,76)
Spironolactone (Oui/Non)	1,14 (0,89-1,45)	1,20 (0,92-1,57)	1,35 (1,09-1,68)	1,43 (1,13-1,80)	1,35 (0,90-2,02)	1,34 (0,85-2,09)

RC=rapport de cotes, IC 95 %= Intervalle de confiance à 95 %

Des analyses brutes (modèle 0) du tableau ci-dessus (Tableau 8), nous observons que la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires est associée à un risque plus faible de mortalité de 30 % et que celle des médicaments non cardiovasculaires est associée à un risque plus élevé de mortalité de 40 %, chez des patients avec un diagnostic d'IC de type non congestif. De plus, le risque de mortalité des patients avec une IC gauche et présentant une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires était 51 % plus élevé comparativement à ceux en absence de polypharmacie à ces médicaments. Ce risque a diminué de 20 % lorsqu'on a ajusté sur les comorbidités et les médicaments (modèle 1). Les analyses brutes comme ajustées de la polypharmacie sur le risque de mortalité des patients avec un diagnostic d'IC non spécifique n'ont pas démontré de relations statistiquement significatives.

Les résultats par application du modèle 1 ont permis de relever que le risque de mortalité pour les patients diagnostiqués d'une IC congestive non spécifique et comorbide aux hémorragies majeures et à l'IRC était respectivement de 40 % et 44 % (RC=1,40; IC 95 % : 1,01-1,95 et RC=1,44; IC 95 % : 1,15-1,82) par rapport à ceux sans ces comorbidités après ajustement sur les comorbidités et les médicaments cardiovasculaires. En revanche, la présence comparée à l'absence de comorbidités telles que les arythmies cardiaques (RC=0,75; IC 95 % : 0,60-0,95), la dyslipidémie (RC=0,75; IC 95 % : 0,58-0,97), les inhibiteurs de l'angiotensine (RC=0,64; IC 95 % : 0,50-0,83) et les bêtabloquants (RC=0,74; IC 95 % : 0,58-0,94) étaient associés à un risque plus faible de mortalité toutes causes confondues chez les patients avec un diagnostic d'IC congestive non spécifique.

Pour les malades avec un diagnostic d'IC gauche, les résultats du modèle 1 démontraient que la présence de comorbidités était associée à un risque plus élevé de mortalité. Il s'agissait de la MAP et de la MPOC dont les risques étaient respectivement de 58 % et 27 %. L'utilisation de l'hydralazine et de la spironolactone ou l'éplérénone était également associée à un risque plus élevé de mortalité de 84 % et 43 % comparativement à la non-utilisation de ces médicaments après un ajustement effectué sur les comorbidités et les médicaments cardiovasculaires. Les arythmies cardiaques, la dyslipidémie et les inhibiteurs de l'angiotensine étaient, quant à eux, associés à une réduction du risque de mortalité.

Quand on observe les résultats des analyses ajustées pour les patients avec un diagnostic d'IC non spécifique, l'utilisation de l'hydralazine et les présences des hémorragies majeures et de l'IRC étaient associées à un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues par rapport à leur absence ou leur non-usage (RC=2,26; IC 95 % : 1,21-4,22; RC=1,55; IC 95 % : 1,09-2,21 et RC=2,18; IC 95 % : 1,01-4,76). Les inhibiteurs d'angiotensine représentaient la seule covariable statistiquement significative associée à un risque plus faible de mortalité.

Chapitre V Discussion

Dans ce chapitre, il s'agira de discuter sur les résultats précédemment présentés. Nous évoquerons plus en détail les aspects importants de ces derniers et nous mettrons en exergue les liaisons entre nos résultats et celles des recherches antérieures. Nous aborderons également les limites et forces de notre étude.

1. Discussion des résultats

Notre étude visait à étudier la relation entre la polypharmacie, aux médicaments de type cardiovasculaire et non cardiovasculaire, et le risque de mortalité chez les patients avec un diagnostic nouveau d'IC au Québec. Cet objectif d'étude tient d'une revue de littérature effectuée. Au travers de laquelle, nous avons relevé que certains auteurs se sont attardés sur la mise en évidence de la relation entre la polypharmacie et le risque de mortalité des aînés. À partir de définitions aussi diverses, mais non divergentes employées pour décrire la polypharmacie, des relations ont été établies. Cependant, toutes ces études se sont focalisées sur la polypharmacie décrite à partir de tous les médicaments que reçoivent les patients. Ayant connaissance que ces patients sont victimes en majorité de pathologies de type cardiaque et vasculaire, une idée de dissocier l'exposition à la polypharmacie nous est née, au regard de nos données et de la cible qu'indexe notre recherche. En effet, notre étude indexait les patients âgés avec un diagnostic d'IC. D'une part, on sait que l'IC est une pathologie sous-jacente à certaines maladies à l'instar de l'infarctus du myocarde ou les cardiopathies coronariennes. L'ensemble de ces pathologies est à l'origine d'une prescription et d'une consommation accrues de médicaments de type cardiovasculaire chez les patients âgés. Ces médicaments ont le plus souvent une marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire tout médicament dont sa variation dans l'organisme pourrait possiblement conduire à des effets indésirables graves), et présentent un fort potentiel d'interactions médicamenteuses, mais aussi des interactions avec des aliments (127,128), ce qui peut entraîner des effets toxiques majeurs surtout chez les personnes âgées. De plus, certains auteurs soulignaient que la polypharmacie pourrait avoir un effet direct par l'usage cumulé de plusieurs médicaments plutôt que le résultat d'une toxicité résultant de l'interaction entre médicaments (18,129). D'autre part, comme il n'existe pas de définition consensuelle à la polypharmacie, certains auteurs précisent qu'il serait pertinent de considérer la définition de ce concept selon l'objectif et la population étudiée (130). À cet effet, il faudrait considérer l'ajout de

caractère qualitatif à la définition du concept, compte tenu du fait que le nombre seul de médicaments ne permettrait pas de mesurer l'impact de la polypharmacie. Cela dit, le nombre de médicaments, uniquement, ne permet pas de relever l'innocuité des médicaments considérés. Alors, nos définitions de l'exposition permettent d'identifier le groupe d'usage de multiples médicaments qui pourrait prédire l'accroissement du risque de mortalité chez les aînés diagnostiqués d'une IC.

Par la suite, nous avons déterminé le taux de mortalité de notre cible. Nos résultats ont démontré que le taux brut de mortalité post-hospitalisation chez les patients âgés de 66 ans et plus était de 21,6 % sur une année de suivi. Il est quasiment similaire au taux de mortalité notifié sur une année (22 %) dans une enquête américaine réalisée chez des personnes âgées de 65 ans et plus entre 1994 et 2003 (26). En revanche, ce taux est relativement plus élevé à celui relevé (11,5 % entre 2015 et 2016) par l'Institut National de Statistique Québec chez les patients avec un diagnostic d'IC et dont l'âge était supérieur ou égal à 40 ans. Cette différence s'expliquerait notamment par l'âge avancé des patients de notre étude et la courbe descendante du pronostic vital des malades dans les cinq premières années suivant le diagnostic de l'IC chez cette clientèle (41,42).

À partir de ces définitions et du taux de mortalité enregistré, nous avons testé nos hypothèses. De primeur, nous avons pensé que les patients âgés, diagnostiqués d'IC, qui sont exposés à une polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires auraient un risque plus faible de mortalité, contrairement à leurs opposés. Les résultats de nos analyses ont partiellement démontré ce fait. En effet, dans nos analyses non ajustées, la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires semble associée à un risque moins élevé de mortalité toutes causes confondues chez les patients avec un diagnostic d'IC. Cependant, lorsqu'on a ajusté sur les comorbidités et certaines classes de médicaments cardiovasculaires, cette association n'était plus significative, ce qui laisse croire que cette relation dépend d'une bonne indication des médicaments selon les comorbidités en présence. Effectivement, l'amalgame entre l'efficacité et la non-efficacité du traitement de certaines pathologies de type cardiovasculaires pourrait expliquer l'obtention de ces résultats. Autrement dit, les comorbidités, introduites comme covariables dans les modèles d'analyse, ont été associées à la fois à un risque moins élevé de mortalité, pour ce qui est des arythmies cardiaques et de l'hypertension, et à un risque plus élevé de mortalité, pour ce qui est des cardiopathies ischémiques

et de la MAP. Aussi, l'absence de mesure et d'ajustement de certaines comorbidités aurait influencé les résultats obtenus.

En second lieu, nous avons posé l'hypothèse selon laquelle ces patients exposés à une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires auraient un risque plus élevé de mortalité par rapport à leur opposé. Cette hypothèse a été validée par nos résultats. Puisqu'aussi bien dans nos analyses ajustées ou non, les patients exposés à une polypharmacie aux médicaments de type non cardiovasculaire présentaient un risque supérieur de mortalité, respectivement, de 24 % et 43 % comparativement aux patients qui n'étaient pas exposés à cette polypharmacie. Ces résultats suggèrent que dépendamment ou indépendamment d'une bonne indication des médicaments pour les comorbidités en présence, la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires pourrait prédire le risque de mortalité des aînés avec un diagnostic d'IC. En effet, nos résultats suggèrent que la présence des comorbidités comme les cardiopathies ischémiques, l'IRC, la MPOC, la MAP et les hémorragies majeures semblent expliquer cette relation. Vues sous cet angle, les personnes âgées présentent des fonctions rénales amoindries (82), ce qui accentue leurs difficultés à éliminer les excédents toxiques des médicaments. Aussi, l'augmentation du dioxyde de carbone dans le sang, due à des surdoses de médicaments, peut entraîner la mort chez cette clientèle (131). D'un autre côté, certains de ces médicaments non cardiovasculaires (psychotropes, antibiotiques, immunodépresseurs ou AINS) favorisent la survenue de problèmes cardiaques ou vasculaires pouvant concourir à une issue fatale (14).

On note par ailleurs que les résultats de notre étude restent difficilement comparables à celles des études antérieures, étant donné que ces dernières n'ont pas distingué la polypharmacie suivant un type spécifique de médicament. Par ailleurs, elles relevaient que la polypharmacie était, à la fois, associée à un risque plus élevé de mortalité, indépendamment (18,113,129) et dépendamment (17,18) des comorbidités, selon que ces comorbidités avaient été mesurées ou non.

Ultimement et en accord avec ces études antérieures, plusieurs mécanismes pourraient expliquer les associations que nous avons observées entre la polypharmacie et le risque de mortalité. Ces mécanismes peuvent être les interactions médicamenteuses, la prescription inappropriée, ou certaines habitudes de vies (17,18,113,132). Cependant, des preuves n'ont pas été établies, et

pourraient traduire qu'une exposition à la polypharmacie ne soit pas forcément liée à la mortalité, mais reflèterait plutôt un indice de gravité de la maladie.

Nous avons également effectué, à titre exploratoire, des analyses de sous-groupes. Ces analyses découlent du fait que l'IC est caractérisé, le plus souvent, par ses types. Dans la présente étude, nous nous sommes attardés à la définition des trois types d'IC en nous basant sur les codes des CIM 9 et CIM 10, compte tenu des données à notre disposition. Ainsi, nous avons entrepris d'examiner si la relation étudiée avait plus de répercussions sur un sous-groupe de patients avec un diagnostic spécifique d'IC par rapport à un autre. Seulement, nos résultats ne sont que significatifs pour le sous-groupe de patients avec un diagnostic d'IC gauche, ce qui ne permet pas d'effectuer une comparabilité comme envisagé. Toutefois, cette observation nous permet d'introduire les forces et les limites relevées dans notre étude.

2. Forces et limites de l'étude

La mise en œuvre d'études cas-témoins soulève l'intérêt à considérer la sélection des groupes cas et témoins ainsi qu'à définir adéquatement l'exposition afin qu'elle puisse limiter l'influence de biais de confusion potentiels. Ces aspects relèvent les forces et les limites de la recherche.

La sélection des groupes étudiés est soutenue par trois principes majeurs à savoir : le principe de base d'étude, le principe d'exactitude comparable et le principe de *deconfounding* (133). Ces principes peuvent être à l'origine d'une invalidation de l'étude puisqu'ils soulèvent respectivement les notions de biais de sélection, de biais d'information et de biais de confusion.

S'agissant de l'application du principe de l'exactitude comparable, nos sources de données constituent un facteur essentiel à une bonne estimation de nos résultats. Les banques de données de la RAMQ et la Med-Écho offrent une couverture quasiment complète avec une mise à jour continue des informations de la population des aînés québécois. Leur exploitation assure la couverture d'une taille d'échantillon conséquente ainsi que la disponibilité d'un vaste champ de données démographiques et cliniques des résidents de la province québécoise et ceci, à moindre coût. Près de 91 % des personnes âgées de 65 ans et plus en 2015 sont couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ (134). Bien que l'exploitation de ces bases de données

limite le biais de mémoire qui pourrait être observé lors d'une collecte ponctuelle, à travers la collecte automatisée de données relatives aux informations cliniques ou à la prescription et l'achat de médicaments, elles génèrent des imprécisions quant à certaines informations. D'une part, la base de données de la RAMQ ne permet pas de relever la non-adhésion aux médicaments des patients, car elle ne recense pas les données sur les habitudes de vies de ceux-ci. Pourtant, l'adhésion aux médicaments est un indicateur du risque de mortalité (135). D'autre part, les informations relatives à notre issue d'intérêt et aux comorbidités fournies par la base de données Med-Écho sont quasiment identiques à celles contenues dans les dossiers médicaux hospitaliers des patients (136). Cependant, la qualité des données Med-Écho repose sur des données sommaires documentées par des médecins et codées par des archivistes médicaux, ce qui peut probablement entraîner des erreurs de classification mineures. Malgré cela, ces erreurs ne sauraient invalider notre étude puisqu'elles n'affectent pas directement la classification des cas et témoins suivant les groupes d'exposition à la polypharmacie. Nous notons également que l'absence d'informations relatives à la non-adhésion aux médicaments aurait occasionné une mauvaise classification de l'exposition réelle des participants.

Les études cas-témoins nichées dans une cohorte, par application du principe de base d'étude, ont un avantage de fournir une plateforme qui favorise la sélection des témoins en minimisant considérablement le biais de sélection, comparativement aux études de cohorte plus enclines au biais de perte de vue. En plus, ce type d'étude favorise le recours à un échantillonnage en densité d'incidence qui consiste en la sélection des témoins parmi les personnes à risque au moment où les cas apparaissent. Le principe de base d'étude sous-entend que les cas et les témoins doivent être issus et représentatifs d'une même population source. Ainsi, grâce à l'adoption de cet échantillonnage, notre étude garantit de l'effectivité de ce principe.

Le parcours de la littérature nous a permis d'identifier des facteurs de confusion qui auraient pu orienter le sens de la mesure d'association. À cet effet, nous avons entrepris l'appariement dès la conception de notre étude. L'appariement nous a permis d'équilibrer certains facteurs de confusion connus que sont le sexe et l'âge entre les groupes cas et témoins, ainsi que la durée de suivi de chaque participant.

En outre, les études en pharmacoépidémiologie sont sujettes à des biais de confusion dits biais d'indication (*confounding by indication*). C'est à ce titre qu'une revue systématique a rapporté que dans les études évaluant l'exposition à la polypharmacie, l'ajustement sur les comorbidités est une solution pour réduire l'effet du biais d'indication. Cette conclusion émane pour la raison suivante laquelle l'estimation de la mesure d'association obtenue est associée à la maladie plutôt qu'aux médicaments qui lui sont indiqués (5). Ainsi, pour qu'on puisse trouver une association entre la polypharmacie et la mortalité, il faudrait procéder soit à un ajustement sur au moins cinq comorbidités de type maladie chronique, soit en ajustant sur l'indice de comorbidité (définie par le *Charlson Comorbidity Index*). À cet effet, notre modèle d'analyse intégrant (modèle 1) un ajustement sur 10 comorbidités nous conforte quant à la validité de cette étude. En outre, notre étude s'intéressant au cas particulier des patients avec une IC, un ajustement sur médicaments cardiovasculaires a été exécuté afin de minimiser le plus possible le biais de confusion. Toutefois, il est possible qu'une confusion résiduelle ait été générée du fait d'une absence d'ajustement sur des variables non mesurées comme l'hémoglobine glyquée, la fonction ventriculaire, la tension artérielle, le mode et les habitudes de vie. De plus, bien que Fried et ses collaborateurs accentuent leur point sur l'influence des comorbidités, les études antérieures témoignent de l'indépendance de l'exposition à la polypharmacie comme étant un prédicteur de mortalité des personnes âgées (17,18,113,129).

Des analyses de sous-groupes, on disposait, succinctement, de 266 cas pour 2773 témoins dans le sous-groupe de patients avec un diagnostic d'IC non spécifique, de 533 cas pour 4450 témoins dans le sous-groupe de patients avec un diagnostic d'IC congestive non spécifique et de 733 cas pour 7581 témoins dans le sous-groupe de patients avec un diagnostic d'IC gauche. Et nos résultats, relatifs à la relation entre la polypharmacie et le risque de mortalité, ont été significatifs pour les patients avec un diagnostic d'IC gauche qui présentaient une polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires. Cela laisse croire que les tailles d'échantillon rapportées à chaque sous-groupe d'IC seraient limitées. De ce fait, des analyses approfondies avec un calcul de puissance adéquate seraient à envisager.

En outre, étant donné que dans la CIM 10, adopté en 2006 au Québec (137), les données et informations pour caractériser les pathologies sont plus détaillées par rapport celles fournies par la CIM 9. L'usage des codes de CIM différents aurait probablement influencé les définitions des

maladies. Cependant, ces différences ne semblent pas avoir impacté sur nos définitions puisqu'il existe des codages de transition lors desquelles les données sont enregistrées en double, en fonction des révisions respectives des CIM 9 et CIM 10 (138).

Pour ce qui est de la validité externe de cette recherche, le fait d'avoir eu recours aux bases de données administratives nous garantit de la représentativité des aînés québécois. De plus, le Québec, avec une population âgée de 65 ans et plus estimée à près de 18,8 %, représente la région canadienne la plus vieillissante. De ce fait, une généralisabilité du point de vue national pourrait être envisagée s'il s'agit d'une population constituée par des aînés ayant été hospitalisés à la suite d'un diagnostic récent d'IC. Par ailleurs, il faudrait rester prudent compte tenu des inégalités socioéconomiques de santé qui n'ont pas été prises en compte dans les analyses. En effet, les habitudes de vie, les comportements couplés à la situation socioéconomique des patients pourraient avoir une influence sur la survenue de décès. Dans une étude menée en Espagne, l'adoption d'habitudes de vie saine réduisait le risque de mortalité associée à la polypharmacie (112).

3. Implications en santé publique

Depuis quelques années, la polypharmacie fait l'objet de nombreux débats dans le monde comme au Canada. Ceci afin de comprendre le phénomène et de mettre en place des stratégies de surveillance. Elle s'inscrit d'ailleurs dans l'un des domaines clés visés par le troisième défi mondial pour la sécurité des patients : « une médication sans erreurs » de l'Organisation mondiale de la santé (139). C'est dans ce contexte que s'oriente cette étude, dont le but est de renforcer les connaissances sur ce phénomène de polypharmacie, afin de développer des stratégies concourant à atténuer son impact sur la survie des populations vieillissantes. À cet effet, notre étude s'appuyait sur deux aspects majeurs. D'une part, le risque de décès des malades âgés atteints d'IC est six fois plus élevé par rapport à celui d'autres malades ne présentant pas cette affection (1) et 75 % d'entre eux au Québec reçoivent plus de 10 médicaments (9). D'autre part, la polypharmacie chez les personnes âgées est le principal facteur de risque d'hospitalisation en raison des réactions indésirables aux médicaments et également un facteur de risque important de mortalité des aînés (5). Ainsi, nos résultats permettent de caractériser la relation entre la polypharmacie et la mortalité des personnes victimes d'une maladie du cœur. En plus, étant donné que les patients âgés, diagnostiqués d'IC, exposés à la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires présentent

un risque plus élevé de mortalité, les programmes de santé pourraient exploiter cette observation pour créer des profils de polypharmacie à surveiller.

Pour appuyer les stratégies de gestion des patients avec un diagnostic d'IC, des recherches futures pourraient être orientées sur la relation entre le risque de mortalité et les polypharmacies excessives (≥ 10 médicaments) aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires. De même, l'évaluation de l'influence des habitudes de vie sur cette relation pourrait être examinée.

Conclusion

Face à l'accroissement de la population vieillissante et la prolifération des maladies chroniques, les aînés québécois sont exposés à une consommation importante de médicaments qui a des effets néfastes sur leur état de santé. Dans le but de cerner le lien entre cet usage de multiples médicaments et le pronostic vital, il s'agissait dans cette étude d'examiner l'association entre la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant un diagnostic récent d'IC.

Nous appuyant sur des données administratives, nous avons disposé d'un échantillon représentatif de la population québécoise qui a permis de définir l'exposition des patients à la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires, ainsi qu'une description succincte de la mortalité sur une année. Ces informations ont été regroupées en deux groupes comparables et semblables grâce à leur distribution liée aux variables confondantes âge, sexe et durée de suivi. Les résultats ont relevé que la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires était associée à un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues. En plus, la relation observée chez les patients présentant une polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires n'a pas été statistiquement significative.

Toutefois, ces résultats restent difficilement comparables à ceux de la littérature compte tenu de la définition associée à la polypharmacie et l'accent mis sur les individus atteints d'une IC. À cet effet, des recherches futures pourraient être entreprises en vue de confronter ces aboutissements ou en vue d'évaluer la relation entre les polypharmacies excessives (≥ 10 médicaments) aux médicaments cardiovasculaires et non cardiovasculaires et le risque de mortalité chez les aînés atteints d'IC.

Références bibliographiques

1. Agence de santé publique du Canada. Rapport du Système canadien de surveillance des maladies chroniques: les maladies du cœur au Canada, 2018. [Internet]. 2018 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP35-85-1-2018-fra.pdf
2. Elder NC, Dovey SM. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. *J Fam Pract.* nov 2002;51(11):927-32.
3. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety.* 1 janv 2014;13(1):57-65.
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics.* 10 oct 2017;17(1):230.
5. Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2014;62(12):2261-72.
6. Carroll C, Hassanin A. Polypharmacy in the Elderly—When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 1 juin 2017;177(6):871-871.
7. Neuner-Jehle S. La polypharmacie : une nouvelle épidémie. 2016;12(518):942-7.
8. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older: The GerontoNet ADR Risk Score. *Arch Intern Med.* 12 juill 2010;170(13):1142-8.

9. Carreau-Boudreau A-M, Émond V, Sirois C. Actes du Colloque – Polypharmacie et déprescription: des réalités cliniques et de recherche jusqu’à la surveillance. [Internet]. 2017 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/2977681>
10. Institut canadien d’information sur la santé. Utilisation des médicaments chez les personnes âgées au Canada, 2016 [Internet]. Ottawa, ON; 2018 p. 82. Disponible sur: https://secure.cihi.ca/free_products/drug-use-among-seniors-2016-fr-web.pdf
11. Reason B, Ternier M, Moses McKeag A, Tipper B, Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract.* 1 août 2012;29(4):427-32.
12. Malet-Larrea A, Goyenechea E, García-Cárdenas V, Calvo B, Arteché JM, Aranegui P, et al. The impact of a medication review with follow-up service on hospital admissions in aged polypharmacy patients. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2016;82(3):831-8.
13. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, Norman P, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2011;71(4):592-9.
14. Raj SR, Stein CM, Saavedra PJ, Roden DM. Cardiovascular Effects of Non-Cardiovascular Drugs. *Circulation.* 22 sept 2009;120(12):1123-32.
15. Hak E, Verheij TJ, Essen GA van, Lafeber AB, Grobbee DE, Hoes AW. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. *Journal of hygiene.* avr 2001;126(2):261-8.
16. Lai S-W, Lin C-H, Liao K-F, Su L-T, Sung F-C, Lin C-C. Association between polypharmacy and dementia in older people: A population-based case–control study in Taiwan. *Geriatrics & Gerontology International.* 2012;12(3):491-8.

17. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation Over Time in the Association between Polypharmacy and Mortality in the Older Population. *Drugs Aging*. 1 juill 2011;28(7):547-60.
18. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, et al. Suboptimal Medication Use and Mortality in an Older Adult Community-Based Cohort: Results From the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 févr 2006;61(2):170-5.
19. Institut canadien d'information sur la santé. Dépenses en médicaments prescrits au Canada, 2019 : regard sur les régimes publics d'assurance médicaments [Internet]. Ottawa, ON: ICIS; 2019. Disponible sur: <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/pdex-report-2019-fr-web.pdf>
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation*. 15 oct 2013;128(16):1810-52.
21. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 nov 2017;33(11):1342-433.
22. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2015;175(6):996-1004.
23. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 30 août 2013;113(6):646-59.
24. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. 7 oct 2009 [cité 22 oct 2019]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020265?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

25. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA*. 21 juill 2004;292(3):344-50.
26. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 25 févr 2008;168(4):418-24.
27. Yeung DF, Boom NK, Guo H, Lee DS, Schultz SE, Tu JV. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 | *CMAJ*. 2 oct 2012 [cité 10 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.cmaj.ca/content/184/14/E765>
28. Massamba VK, Rochette L, Blais C. Surveillance de l'insuffisance cardiaque au Québec : prévalence, incidence et mortalité de 2005-2006 à 2015-2016 Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ). 2019.
29. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update. *Circulation*. 1 févr 2011;123(4):e18-209.
30. Barker William H., Mullooly John P., Getchell William. Changing Incidence and Survival for Heart Failure in a Well-Defined Older Population, 1970–1974 and 1990–1994. *Circulation*. 14 févr 2006;113(6):799-805.
31. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol*. mai 2015;12(5):301-11.
32. Aleman BMP, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *European Journal of Cancer Supplements*. 1 juin 2014;12(1):18-28.
33. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. juin 2016;13(6):368-78.

34. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failureThe Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1 sept 2004;25(18):1614-9.

35. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidán MT, Normand S-LT, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA.* 2 juin 2010;303(21):2141-7.

36. Lee DS, Mamdani MM, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, et al. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *The American Journal of Medicine.* 1 mai 2004;116(9):581-9.

37. Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med.* 14 févr 2000;160(3):325-32.

38. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 12 mars 2007;167(5):490-6.

39. Scott SD, Dobson Joanna, Pocock Stuart, Skali Hicham, McMurray John J.V., Granger Christopher B., et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 25 sept 2007;116(13):1482-7.

40. Buddeke J, Valstar GB, van Dis I, Visseren FLJ, Rutten FH, den Ruijter HM, et al. Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health.* 10 janv 2020;20(1):36.

41. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25.

42. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.

43. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology.* 1 oct 1993;22(4, Supplement 1):A6-13.

44. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 22 mai 1996;275(20):1557-62.

45. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian network on congestive heart failure. *American Heart Journal.* 1 mars 2002;143(3):398-405.

46. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 9 avr 2001;161(7):996-1002.

47. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJV. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 22 juill 2000;321(7255):215-8.

48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.

49. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 21 août 2007;50(8):768-77.
50. Nadar SK, Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Card Fail Rev*. mai 2018;4(1):6-8.
51. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev*. janv 2020;25(1):53-65.
52. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(2):130-9.
53. Friedman B, Jiang HJ, Elixhauser A. Costly Hospital Readmissions and Complex Chronic Illness. *INQUIRY*. 1 nov 2008;45(4):408-21.
54. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. janv 2014;16(1):103-11.
55. Dai S, Walsh P, Wielgosz A, Gurevich Y, Bancej C, Morrison H. Comorbidities and Mortality Associated With Hospitalized Heart Failure in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 janv 2012;28(1):74-9.
56. Moe G. Heart failure with multiple comorbidities. *Current Opinion in Cardiology*. mars 2016;31(2):209-16.
57. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. juin 2007;93(6):665-71.

58. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*. 16 janv 2018;71(2):201-30.

59. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PWF, Levy D. Profile for Estimating Risk of Heart Failure. *Arch Intern Med*. 14 juin 1999;159(11):1197-204.

60. Noale M, Veronese N, Smith L, Ungar A, Fumagalli S, Maggi S. Associations between cardiac arrhythmia, incident disability in activities of daily living and physical performance: the ILSA study. *J Geriatr Cardiol*. mars 2020;17(3):127-32.

61. Heck PM, Lee JMS, Kistler PM. Atrial Fibrillation in Heart Failure in the Older Population. *Heart Fail Clin*. oct 2013;9(4):451-+.

62. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, Yuan Z, Mills RM, Hernandez AF, et al. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *Am Heart J*. mars 2014;167(3):369-375.e2.

63. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Update 2015. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1 sept 2015;58(2):126-35.

64. Fumagalli S, Pelagalli G, Migliorini M, Boni S, Nigro F, Marozzi I, et al. The complex interaction between atrial fibrillation and heart failure in elderly patients. *Monaldi Archives for Chest Disease* [Internet]. 4 juin 2019 [cité 23 mai 2020];89(2). Disponible sur: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1050>

65. Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, Ather S, Hashim T, Morgan C, et al. Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 15 sept 2014;114(6):909-13.

66. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2 févr 2016;133(5):484-92.

67. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 oct 2003;42(7):1226-33.

68. Fuchs Flávio D., Whelton Paul K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 1 févr 2020;75(2):285-92.

69. Sasaki N, Ozono R, Maeda R, Kihara Y. High blood pressure cut-off by 130/80 mmHg in middle-ages may be valid for predicting heart failure in ages of seventies. *Eur Heart J* [Internet]. 1 oct 2019 [cité 3 mai 2020];40(Supplement_1). Disponible sur: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz746.0962/5594993

70. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in Adults Across the Age Spectrum: Current Outcomes and Control in the Community. *JAMA*. 27 juill 2005;294(4):466-72.

71. Giannakidis A, Gullberg GT. Transmural Remodeling of Cardiac Microstructure in Aged Spontaneously Hypertensive Rats by Diffusion Tensor MRI. *Front Physiol* [Internet]. 31 mars 2020 [cité 14 mai 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136532/>

72. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 23 oct 2018;138(17):E595-616.

73. Inglis SC, Hermis A, Shehab S, Newton PJ, Lal S, Davidson PM. Peripheral arterial disease and chronic heart failure: a dangerous mix. *Heart Fail Rev.* 1 juill 2013;18(4):457-64.

74. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. *Diabetes Care.* 1 mars 2004;27(3):699-703.

75. Ahmed MI, Aronow WS, Criqui MH, Aban I, Love TE, Eichhorn EJ, et al. Effects of Peripheral Arterial Disease on Outcomes in Advanced Chronic Systolic Heart Failure: A Propensity-Matched Study. *Circ Heart Fail.* janv 2010;3(1):118-24.

76. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 11 mai 1979;241(19):2035-8.

77. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J.* 21 sept 2013;34(36):2795-807.

78. Horodinschi R-N, Bratu OG, Dediu GN, Stoian AP, Motofei I, Diaconu CC. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Acta Cardiologica.* 3 mars 2020;75(2):97-104.

79. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghide M, Fonarow GC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *European Journal of Heart Failure.* 2012;14(4):395-403.

80. Mentz RJ, Schmidt PH, Kwasny MJ, Ambrosy AP, O'Connor CM, Konstam MA, et al. The Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the EVEREST Trial. *Journal of Cardiac Failure.* 1 juill 2012;18(7):515-23.

81. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 mars 2000;35(3):681-9.
82. Hillege Hans L., Girbes Armand R. J., de Kam Pieter J., Boomsma Frans, de Zeeuw Dick, Charlesworth Andrew, et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 11 juill 2000;102(2):203-10.
83. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. oct 2008;4(4):387-99.
84. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol*. 1 févr 2007;99(3):393-8.
85. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *J Am Coll Cardiol HF*. 1 févr 2019;7(2):87-97.
86. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol*. 27 janv 2014;6(1):41-54.
87. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, et al. Factors Associated With Major Adverse Cardiovascular Events After Liver Transplantation Among a National Sample. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(9):2684-94.
88. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. déc 2004;10(12):1441-53.
89. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. déc 2013;110(6):1087-107.

90. Bassand Jean-Pierre, Virdone Saverio, Goldhaber Samuel Z., Camm A. John, Fitzmaurice David A., Fox Keith A.A., et al. Early Risks of Death, Stroke/Systemic Embolism, and Major Bleeding in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Circulation*. 5 févr 2019;139(6):787-98.

91. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 27 2017;117(7):1448-54.

92. Melgaard L, Overvad TF, Skjøth F, Christensen JH, Larsen TB, Lip GYH. Risk of stroke and bleeding in patients with heart failure and chronic kidney disease: a nationwide cohort study. *ESC Heart Fail*. 31 janv 2018;5(2):319-26.

93. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. déc 2007;38(12):3127-32.

94. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 16 août 2012;367(7):625-35.

95. Hanon O, Hochadel M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Déterminants de la mortalité chez les insuffisants cardiaques âgés de plus de 80 ans: résultats de l'étude Euro Heart Failure Survey I. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2006;27:S309.

96. Khazanie P, Liang L, Curtis LH, Butler J, Eapen ZJ, Heidenreich PA, et al. Clinical Effectiveness of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the GWTG-HF Registry. *Circ Heart Fail*. févr 2016;9(2):e002444.

97. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 11 nov 2004;351(20):2049-57.

98. Papadimitriou L, Hamo CE, Butler J. Heart Failure Guidelines on Pharmacotherapy. In: Bauersachs J, Butler J, Sandner P, éditeurs. *Heart Failure* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 10 août 2020]. p. 109-29. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2017_24

99. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 mai 2017;33(5):557-76.

100. Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. *Canadian Journal of Diabetes*. avr 2018;42:S196-200.

101. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case–Control Study From the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 1 juin 2010;33(6):1213-8.

102. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 20 juin 2006;47(12):2554-60.

103. Celutkiene J, Balčiūnas M, Kablučko D, Vaitkevičiūtė L, Blaščiuk J, Danila E. Challenges of Treating Acute Heart Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal - Challenges of Treating Acute Heart Failure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. 13 oct 2016 [cité 3 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.cfrjournal.com/articles/Treating-acute-heart-failure-COPD>

104. de Miguel Díez J, Morgan JC, García RJ. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:305-12.
105. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.
106. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4 avr 2016 [cité 10 août 2020];2016(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413766/>
107. Eisele M, Adam W, Rakebrandt A, Boczor S, Blozik E, Träder J-M, et al. Importance of comorbidities in the treatment of primary care patients with heart failure—Baseline results of the observational RECODE-HF Study. *Fam Pract*. 23 juill 2018;35(4):481-7.
108. Friend DG. Polypharmacy — Multiple-Ingredient and Shotgun Prescriptions. *New England Journal of Medicine*. 14 mai 1959;260(20):1015-8.
109. Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ* [Internet]. 28 nov 2013 [cité 22 juin 2020];347. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f7033>
110. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mai 2011;67(5):507-19.
111. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 nov 2017;57(6):729-738.e10.
112. Martinez-Gomez D, Guallar-Castillon P, Higuera-Fresnillo S, Banegas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F. A healthy lifestyle attenuates the effect of polypharmacy

on total and cardiovascular mortality: a national prospective cohort study. *Scientific Reports*. 22 août 2018;8(1):1-8.

113. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy Status as an Indicator of Mortality in an Elderly Population. *Drugs Aging*. 1 déc 2009;26(12):1039-48.

114. Lu W-H, Wen Y-W, Chen L-K, Hsiao F-Y. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 3 mars 2015;187(4):E130-7.

115. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 févr 2004;57(2):131-41.

116. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 août 1995;48(8):999-1009.

117. So L, Evans D, Quan H. ICD-10 coding algorithms for defining comorbidities of acute myocardial infarction. *BMC Health Serv Res*. 15 déc 2006;6:161.

118. Essebag V, Genest J, Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. *American Heart Journal*. 1 oct 2003;146(4):581-90.

119. Szklo M, Nieto JF. *Epidemiology: Beyond The Basics* Third edition. 3rd edition. 5 Wall Street, Burlington, MA: Jones and Barlett Learning; 2014. 25-28, 99 p.

120. Leffondré K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J. Evaluation of Cox's model and logistic regression for matched case-control data with time-dependent covariates: a simulation study. *Stat Med*. 30 déc 2003;22(24):3781-94.

121. Leffondre K, Wynant W, Cao Z, Abrahamowicz M, Heinze G, Siemiatycki J. A weighted Cox model for modelling time-dependent exposures in the analysis of case-control studies. *Stat Med.* 30 mars 2010;29(7-8):839-50.
122. Cheung YB, Ma X, Lam KF, Li J, Milligan P. Bias control in the analysis of case-control studies with incidence density sampling. *Int J Epidemiol.* 1 déc 2019;48(6):1981-91.
123. Costanza MC. Matching. *Preventive Medicine.* 1 sept 1995;24(5):425-33.
124. Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology* [Internet]. 1993^e éd. Oxford: Oxford University Press; 1993 [cité 29 mai 2020]. 290-306 p. (Oxford Science Publications). Disponible sur: <http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/hanley/ch/>
125. Rothman KJ, Greenland 1951 S, Lash TL. *Modern epidemiology.* 3rd edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2008. (Books@ovid).
126. Woudstra OI, Kuijpers JM, Meijboom FJ, Post MC, Jongbloed MRM, Duijnhouwer AL, et al. High burden of drug therapy in adult congenital heart disease: polypharmacy as marker of morbidity and mortality. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 20 mars 2019;5(4):216-25.
127. Valdes R, Jortani SA, Gheorghide M. Standards of laboratory practice: cardiac drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem.* mai 1998;44(5):1096-109.
128. Burns M. Management of narrow therapeutic index drugs. *J Thromb Thrombolysis.* avr 1999;7(2):137-43.
129. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Suzuki Y, Iguchi A. Underappreciated Predictors for Postdischarge Mortality in Acute Hospitalized Oldest-Old Patients. *GER.* 2006;52(2):92-8.

130. Sirois C, Émond V. La polypharmacie: enjeux méthodologique à considérer. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* [Internet]. 28 déc 2015;22(3). Disponible sur: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/download/246/202/>
131. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail.* juin 2003;9(3):142-7.
132. Frazier SC. Health Outcomes and Polypharmacy in Elderly Individuals. *J Gerontol Nurs.* 1 sept 2005;31(9):4-9.
133. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control StudiesI. Principles. *Am J Epidemiol.* 1 mai 1992;135(9):1019-28.
134. RAMQ. Tableau AM.06 Principales variables selon la catégorie de personnes assurées Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2015 [Internet]. Québec; 2015. Disponible sur: https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoStatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB3R01A_AM06_2015_0_O.PDF
135. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, Maddox TM, Peterson PN, Allen LA, et al. Impact of Medication Nonadherence on Hospitalizations and Mortality in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure.* 1 août 2011;17(8):664-9.
136. Blais C, Lambert L, Hamel D, Brown K, Rinfret S, Cartier R, et al. Évaluation des soins et surveillance des maladies cardiovasculaires: pouvons-nous faire confiance aux données médico-administratives hospitalières? : étude faite en collaboration entre l'Institut national de santé publique du Québec et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec : Institut national d'excellence en santé et services sociaux; 2012 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: <http://www.deslibris.ca/ID/234658>

137. Canadian Institute for Health Information. ICD-10-CA/CCI Implementation Schedule | CIHI [Internet]. CIHI. Disponible sur: <https://www.cihi.ca/en/icd-10-cacci-implementation-schedule>

138. Organisation Mondiale de la santé. WHO | FAQ on ICD [Internet]. WHO. World Health Organization; Disponible sur: <https://www.who.int/classifications/help/icdfaq/en/>

139. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=C4D89AD6CF6046B0A56AD29930780E8B?sequence=1>

Annexes

Annexe 1. Estimation de la puissance à partir du logiciel PASS

Annexe 1 : Estimation de la puissance de l'étude

Puissance	Nombre de cas	Odds Ratio	Prévalence de la polypharmacie	Alpha
0,539	500	1,250	0,250	0,050
0,829	1000	-	-	-
0,6623	500	1,250	0,500	-
0,919	1000	-	-	-
0,539	500	1,250	0,750	-
0,829	1000	1,250	0,750	-
0,963	500	1,5	0,250	-
0,999	1000	-	-	-
0,990	500	1,5	0,500	-
1,000	1000	-	-	-
0,963	500	1,5	0,750	-
0,999	1000	-	-	-

Source : PASS 2019, v19.0.1

Annexe 2. Définitions des codes de diagnostics des pathologies

Annexe 2 : Codes de diagnostics des maladies

Maladies	Codes CIM-9	Codes CIM-10
IC non spécifique Congestive	428.0	I50.0
IC gauche	428.1	I50.1
IC non spécifique	428.9	I50.9
Maladies ischémiques	410, 411, 413, 414, 414.0, 414.1, 414.8, 414.9	I20, I20.0, I20.1, I20.8, I20.9 I23, I24, I25, I25.1, I25.3, I25.4, I25.5, I25.8, I25.9
Infarctus du myocarde	412	I22, I23, I25.2
Cardiomyopathie	425.4, 425.11, 425.18, 425.0, 425.3, 425.4, 425.5, 425.9, 425.2, 425.4, 425.4, 425.9, 425.8	I42.0, I42.1, I42.2, I42.3, I42.4, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8
Arythmies cardiaques	427, 427.0, 427.1, 427.2, 427.4, 427.5, 427.6, 427.8	I46, I46.0, I46.1, I46.9, I47.0, I47.1, I47.2, I47.9, I49.0, I49.1, I49.2, I49.3, I49.4, I49.5, I49.8, I49.9
Fibrillation auriculaire	427.3	I48
Maladies valvulaires	394, 394.0, 394.1, 394.2, 394.9, 395.0, 395.1, 395.2, 395.9, 396.0, 396.1, 396.2, 396.3, 396.8, 396.9, 397, 397.0, 397.1, 397.9, 424.0, 424.1, 424.3, 424.90, 421.1	I05.0, I05.1, I05.2, I05.8, I06.0, I06.1, I06.2, I06.8, I06.9, I08.0, I08.0, I08.0, I08.0, I08.8, I08.9, I07.1, I07.2, I07.8, I09.89, I09.1, I34, I34.0, I34.1, I34.2, I34.8, I34.9, I35, I35.0, I35.1, I35.2, I35.8, I35.9, I37, I37.0, I37.1, I37.2, I35.8, I35.9, I38, I39, I39.0, I39.1, I39.2, I39.3, I39.4, I39.8
Maladies cérébrovasculaires	430, 431, 432, 432.0, 432.1, 433, 433.0, 433.1, 434, 434.00, 433.2, 434.01, 435, 434.01, 433.3, 436, 437, 437.0, 437.1, 438, 437.2, 437.3, 432.9, 433.8, 437.4, 433.9, 437.5, 434.9, 437.6, 437.8, 434.11, 437.9, 433.21, 433.21, 433.11, 433.91, 433.21, 434.91, 433.31, 433.81	I60, I61, I62, I62.1, I62.0, I62.9, I65, I65.1, I65.2, I65.0, I65.3, I65.8, I65.9, I66, I66.x, I63.30, G45.8, G45.9, I67.89, I67, I67.2, I67.3, I67.4, I67.1, I67.7, I67.5, I67.6, I67.89, I67.9, I67.0, I69, I63.0, I63.1, I63.2, I63.3, I63.4, I63.5, I63.8, I63.9, I67, I68
Maladies artérielles périphériques	440, 440.0, 440.1, 440.2, 440.8, 440.9, 441, 441.0, 441.1, 441.2, 441.3, 441.4, 441.5, 441.6, 441.7, 441.9, 442, 442.0, 442.1, 442.2, 442.3, 442.8, 442.9, 443, 443.0,	I70, I70.0, I70.1, I70.2, I70.8, I70.9, I71, I71.0, I71.1, I71.2, I71.3, I71.4, I71.5, I71.6, I71.8, I71.9, I72, I72.0, I72.1 I72.2, I72.3, I72.8, I72.9, I73, I73.0,

	443.1, 443.8, 443.9, 444, 444.0, 444.1, 444.2, 444.8, 9, 446, 446.5, 446.7	I73.1, I73.8, I73.9, I74, I74.0, I74.1, I74.2, I74.3, I74.4, I74.5, I74.8, I74.9, M30, M31.4, M31.5, M31.6
Hypertension artérielle	401.0, 401.1, 401.9	I10.0
Cardiomyopathie et insuffisance rénale	404	I13
Cardiopathie hypertensive	402	I11.0
Dyslipidémie	272, 272.0, 272.1, 272.2, 272.3, 272.4, 272.5, 272.6, 272.7, 272.8, 272.9	E78, E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4, E78.5, E78.6, E78.8, E78.9
Diabète et ses complications	250, 357.2, 362.0, 366.41	E10, E12, E13, E14
Hémorragies majeures (incluant les codes des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales)	599.7, 786.3x, 379.23, 626.2x, 280.0, 285.1, 285.1, 719.1x, 423.0, 568.8, 459.0x, 285.1x, 996x, 997x, 998x, 999x, 8602, 8603, 8604, 8605, 851x, 920x, 921x, 922x, 923x, 924x.	R31, R04.2, R04.89, R04.9, H43.13, N92.0, D50.0, D62, D64.9, M25.0x, I31.2, K66.1, R58.0, D62, S271x, S272.x
Hémorragies intracrâniennes majeures	430, 431, 432.x, 852.x, 853.x	I60, I61, I62, S06.3, S06.4, S06.5, S06.6
Hémorragies gastro-intestinales majeures	456.1, 530.7, 531.0x, 531.2x, 531.4x, 531.6x, 532.0x, 532.2x, 532.4x, 532.6x, 533.0x, 533.2x, 533.4x, 533.6x, 534.0x, 534.2x, 534.4x, 534.6x, 535.1, 537.83, 578.0, 562.02, 562.03, 562.12, 562.13, 569.3x, 569.85, 578.1x, 578.9	I85.0, K22.6, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K31.811, K92.0, K57.11, K57.13, K57.31, K57.33, K62.5, K55.21, K92.1, K92.2
Insuffisance rénale chronique	249.4, 250.4, 403, 404, 581.81, 582, 583, 583.81, 583.9, 585, 586, 587, 588, 589, 590.0	E08.21, E11.2, N03, N05, N05.9, N08, N17.1, N17.2, N18, N19, N25, N26.9, N27, I12, I13
Insuffisance rénale chronique ≤30 mL/min/m ²	585	N18
Insuffisance rénale aiguë	580, 581.xx, 584.xx	N00.x, N04.x, N08.x, N17.x
Maladie pulmonaire obstructive	490.xx, 491.0, 491.1, 491.2, 491.8, 491.9, 492.0, 492.8, 493.0, 493.1, 493.2, 493.9, 494.xx, 496.xx	J40, J41.x, J42, J43.x, J44.x, J45.x
Œdème pulmonaire	428.1, 518.4	I50.1, J81
Pneumonie	480-488	J09, J10, J11, J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18
Maladie du foie	570.xx, 571.0, 571.1, 571.2, 571.3, 571.4, 571.5, 571.6, 571.8, 571.9	K70.xx, K71.xx, K72.xx, K73.xx, K74.xx
Maladie rhumatismale	274.xx, 710.0, 714.xx	M05.xx, M14.xx, M32.x

Ulcère gastro-duodéal	530.x, 530.0, 530.3, 530.4, 530.5, 530.6, 530.7, 530.9, 578.0, 578.1, 578.9	K22.0, K22.2, K22.3, K22.4, K22.5, K22.6, K22.9, K920, K921, K922
Dépression	296.2, 296.3, 296.6, 296.8, 296.8, 296.99, 298.x, 300.4, 301.10, 301.12, 301.13, 311.xx	F32.xx, F33.xx, F34.xx, F38.xx, F39.xx

Annexe 3. Dénomination commune des médicaments intégrés à la définition de la polypharmacie aux médicaments cardiovasculaires

Annexe 3 : Dénomination commune des médicaments cardiovasculaires

Médicaments	Codes
Diurétiques	04537, 01976, 43 397, 19 440, 01846, 06110, 41 759, 09763, 09100, 46 572, 47 766, 38 158, 38 197, 46 772, 41 772
Diurétiques de l'anse	04173
Métolazone	19 440
Inhibiteur de l'angiotensine II	
IECA	47 049, 42 071, 46 194, 47 056, 45 476, 47 002, 45 576, 46 258, 47 117, 45 629, 46 216, 47 079, 47 250
Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II	46 529, 47 309, 47 389, 46 459, 47 282, 46 441, 46 284, 47 135, 47 763, 46 587, 47 333, 46 418, 47 259
Bêtabloquants	
Metoprolol	38 275, 46 763, 46 780
Carvédilol	46 319, 47 199
Bisoprolol	47 355
Autres bêtabloquants	43 670, 46 325, 45 463, 45 243
Amlodipine	47 006, 47 009, 47 609, 45 624, 45 571
Bloqueurs des canaux calciques non-amlodipine	43 228, 46 369, 47 247, 40 550, 46 573, 40 550, 46 573, 42 708, 46 388, 46 469, 47 751
Digoxine	02847
Hydralazine	04524
Nitrates	03029, 47 104, 09919, 42 864
Statine	46 355, 47 232, 47 609, 46 240, 47 083, 45 500, 47 604, 45 570, 47 169, 47 595, 46 860, 45 564, 46 584
Antiarythmique (amiodarone ou propafenone)	45 441, 45 478
Warfarine et DOAC	00013, 47 802, 47 653, 47 756, 10 205, 47 390, 10 218, 46 604, 47 944
Antiplaquettaires (clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor)	46 486, 47 307, 45 617, 47 402, 47 834, 47 866
ASA faible dose	00143, 46 353
Spirolactone ou éplérénone	09100, 46 572, 38 158, 47 766

IECA=Inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine, ASA faible dose=Acide acétylsalicylique à faible dose, DOAC=Direct oral anticoagulants

Annexe 4. Dénomination commune des médicaments intégrés à la définition de la polypharmacie aux médicaments non cardiovasculaires

Annexe 4 : Dénomination commune des médicaments non cardiovasculaires

Médicaments	Dénomination commune
Agents antidiabétiques oraux	
Sulfonylureas	
Chlorpropamide	1937
Gliclazide	46056, 47329
Glimépiride	46799, 47427
Glyburide	4264
Tolbutamide	09672, 15184
Biguanides	
Metformine (chlorhydrate de)	05824, 47208
Meglitinides	
Nateglinide	46810
Repaglinide	46568, 47357
Thiazolidinediones	
Pioglitazone (chlorhydrate de)	46678, 47392
Rosiglitazone (maléate de)	46642, 47371
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	46300, 47151
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	
Saxagliptine	47817
Sitagliptine	47715
Alogliptine	48018
Linagliptine	47881
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog	
Liraglutide	47836
SGLPT Canagliflozin Combination	48013
Metformine (chlorhydrate) - sitagliptine	47807, 47832
Metformine (chlorhydrate) - alogliptine	48017
Metformine (chlorhydrate) – saxagliptine	47964
Metformine (chlorhydrate) – linagliptine	47965
Rosiglitazone (maleate)/ metformine (chlorhydrate)	46862
Rosiglitazone (maleate)/ glimepiride	47652
Corticostéroïdes	
cortisone	2197
dexamethasone	02587, 02600, 02613, 46734
hydrocortisone	04550, 04563, 04589, 17758, 33413, 39055, 46390, 46420
prednisone	8021
prednisolone	46466, 46492, 46614, 07956, 07969, 08008
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	

acétylsalicylique (acide)	143 (seulement si dose de plus de 650 mg)
célécoxib	47327
diclofénac (potassique ou sodique)	47078
diclofénac sodique	41694
diclofénac sodique/misoprostol	47059
diflunisal	43150
étodolac	47122
fenoprofène calcique	33803
Flurbiprofène	44749
Ibuprofène	4745
Ibuprofène	46654
ibuprofène/pseudoéphédrine	47506
Indométhacine	4810
Kétoprofène	38691
méfénamique (acide)	44359
Méloxicam	47385
Nabumétone	47084
Naproxène	19752
naproxène/ésoméprazole	47890
Phenylbutazone	7462
Piroxicam	42019
Rofécoxib	47346
Salsalate	47107
Sulindac	40381
Tenoxicam	45592
tiaprofénique (acide)	45407
tolmétine sodique	37664
Gastroprotections	
<i>Anti-H2</i>	
cimétidine	38366
cimétidine (chlorhydrate de)	38756
cimetidine (chlorhydrate de)/sodium (chlorure de)	45618
famotidine	45460
nizatidine	45491
ranitidine (chlorhydrate de)	43163
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	
dexlansoprazole	47850
esoméprazole (magnésium trihydraté)	47418
lansoprazole	47140
oméprazole	45519
oméprazole (base ou magnésien)	47622
pantoprazole (magnésien ou sodique)	47616
pantoprazole sodique	47234
rabéprazole sodique	47432
Antifongiques azole	
Fluconazole	45568, 46360
Itraconazole	47051
Ketoconazole	44801

Posaconazole	47698
Voriconazole	47538
Antidépresseurs	
inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	
citalopram	47317
escitalopram	47553
esdépalléthrine/butoxyde de pipéronyle	45633
fluoxétine	45504
néfazodone	47093
paroxétine	47061
sertraline	45630
venlafaxine	47118
Autres antidépresseurs	
amitriptyline	429, 442
Bupropion	47285
clomipramine	14781
désipramine	2522
doxépine	3198
duloxétine	47714
imipramine	4784
l-tryptophane	42058
maprotiline	37443
mirtazapine	47408
moclobémide	47005
nortriptyline	6578
Phénelzine	7280
protriptyline	8294
tranylcypromine	9698
trazodone	43137
trimipramine	9906
Thérapie de remplacement d'œstrogène	
estradiol (17-béta)	34232
estradiol-17B	45488
estradiol-17B/noréthindrone	47374
estradiol-17B/lévonorgestrel	47748
estradiol-17B/noréthindrone acétate	46242
estrogènes (estérifiés)	43072
estrogènes conjugués synthétiques	45583
Estropipate	47031