

Université de Montréal

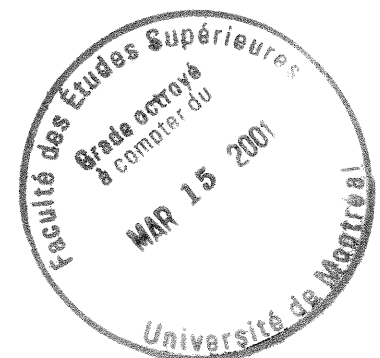
Utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées du Québec

par
Julie Couture
Département de pharmacologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)

Décembre 2000

© Julie Couture, 2000



W
4
U58
2001
15,036

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées du Québec

présenté par
Julie Couture

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur Martial Bourassa
Docteur Jean R. Cusson
Docteur Louis Dumont

SOMMAIRE

Les guides de pratique clinique (GPC) sont de plus en plus prévalents dans la littérature depuis quelques années. Ils constituent des outils intéressants pour parfaire les connaissances dans un domaine spécifique. Ils proviennent généralement d'une revue critique de la littérature par des experts ou de l'opinion scientifique de ceux-ci sur un sujet déterminé. On se questionne toutefois sur l'impact de tels GPC en regard de l'utilisation qu'en font entre autres les médecins. En effet, les GPC ont le potentiel d'influencer les soins directs aux bénéficiaires mais aussi l'allocation des ressources destinées à ces soins médicaux.

Étant donnée la croissance démographique des aînés, il est judicieux de se demander si les GPC sont observés par les médecins travaillant auprès de cette population. L'étude présentée dans ce mémoire évalue la fidélité des médecins québécois à suivre les GPC et les recommandations reconnues en regard de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) dans l'insuffisance cardiaque chez la personne âgée.

En 1991, l'étude *SOLVD* démontrait une réduction des hospitalisations et de la mortalité avec l'utilisation d'un IECA chez les insuffisants cardiaques chroniques. L'objectif principal de la présente étude est de déterminer le taux d'utilisation des IECA chez les patients insuffisants cardiaques âgés de plus de 65 ans au Québec. L'hypothèse ayant mené à cette étude est la suivante : l'utilisation des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées est sous-optimale.

Tous les sujets ayant reçu une prescription dispensée en pharmacie de digoxine $\geq 0,125$ mg par jour et furosémide ≥ 40 mg par jour ont été choisis à partir de la base de données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Cette base de données de la RAMQ comprend 10% des personnes âgées vivant au Québec. L'étude couvre la période débutant le 1^{er} septembre 1991 et se termine le 31 décembre 1994.

Parmi 3 565 sujets retenus, 61,7% ont reçu au moins une prescription d'IECA après une première prescription de digoxine et de furosémide. Parallèlement, parmi les nouveaux utilisateurs de digoxine et furosémide (considérés comme des nouveaux cas d'insuffisance cardiaque), 51,7% ont reçu une première prescription d'IECA dans les mois qui ont suivi l'entrée dans l'étude. De ces nouveaux insuffisants cardiaques, 79,3% l'ont reçu durant les trois premiers mois. Par ailleurs, on constate que la visite d'un cardiologue est le facteur qui permet le plus de prédire l'utilisation d'un IECA (RR 1,58; IC 95% 1,44-1,74). Finalement, le taux d'utilisation des IECA ne s'est pas modifié de 1991 à 1994 ($p=0,92$).

En conclusion, malgré l'effet bénéfique reconnu des IECA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, leur utilisation demeure fort probablement sous-optimale chez la personne âgée. Le principal déterminant de l'utilisation de cette médication est d'être évalué par un spécialiste en cardiologie. Depuis la publication de l'étude *SOLVD* en 1991, le taux d'utilisation des IECA est demeuré inchangé au Québec.

TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury	page 2
Sommaire	page 3
Liste des tableaux	page 6
Liste des figures	page 7
Liste des abréviations	page 8
Avant-propos	page 9
Chapitre 1- Introduction	
Revue critique de la littérature	page 11
Introduction méthodologique	page 22
Chapitre 2- Article scientifique (langue anglaise)	
Abstract	page 26
Introduction	page 27
Methods	page 29
Results	page 32
Discussion	page 34
Tables and figures	page 39
Bibliography (Chapître 2)	page 44
Chapitre 3- Discussion générale des résultats et conclusions	page 46
Bibliographie (Chapitres 1 et 3)	page 63
Remerciement	page 67
Curriculum vitae	page 68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1a. Études décrivant les taux d'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque	pages 20, 45
Tableau 1b. Caractéristiques de base (Baseline characteristics)	pages 38, 53
Tableau 2. Taux d'utilisation des IECA (Rate of use of ACEI)	pages 39, 54
Tableau 3. Analyse de Cox-cohorte initiale (Predictors of use of ACEI)	pages 40, 55
Tableau 4. Analyse de Cox-cas incidents (Predictors of use of ACEI)	page 56

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Critères d'inclusion-cohorte initiale	pages 41, 49
Figure 2. Critères d'inclusion-cas incidents	pages 42, 50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor

CHF : congestive heart failure

CHUM : Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

CI : confidence interval

CONSENSUS : Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

CPG : clinical practice guidelines

DF : digoxine et furosémide

GPC : guide de pratique clinique

HBP : high blood pressure

IC : intervalle de confiance

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MG/D (mg/d) : milligrammes by day

NS : non significatif

OR : odd ratio

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

RR : rate ratio

SOLVD : Studies of Left Ventricular Dysfunction

V-HeFT : Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure

AVANT-PROPOS

Ce mémoire s'inscrit à la suite d'une formation de 2 ans au sein du programme en pharmacologie clinique de l'Université de Montréal chapeauté par le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada. Cette formation comprenait une partie clinique et une partie de recherche, cette dernière pouvant mener à un grade de maîtrise.

À la suite d'un entraînement de base en médecine, par la suite en médecine interne puis finalement en gériatrie, le projet de maîtrise est venu compléter cette formation spécialisée.

En effet, les problématiques médicamenteuses se multiplient en gériatrie. De plus, l'avancement des connaissances fait en sorte que de nombreux médicaments apparaissent régulièrement sur le marché. On se doit alors d'être vigilant en regard de la valeur scientifique des données véhiculées.

L'insuffisance cardiaque est une maladie chronique fréquente chez les personnes âgées et les traitements disponibles comportent plusieurs médicaments. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) font partie de l'arsenal thérapeutique et les données établissent leur valeur dans l'insuffisance cardiaque. Une question demeure : quel est leur niveau d'utilisation chez la personne âgée insuffisante cardiaque et comment les médecins appliquent les recommandations reconnues depuis plusieurs années?

Vérifier ces hypothèses en utilisant les bases de données de la Régie d'assurance maladie du Québec permettait un exercice scientifique rigoureux puisqu'elles comportent certaines limites. De plus, l'équipe du Docteur Jacques LeLorier du Centre de recherche du CHUM allait grandement contribuer à ma formation de par la qualité du groupe de chercheurs en place.

CHAPITRE 1- INTRODUCTION

Revue critique de la littérature

Les guides de pratique clinique (GPC) et ses lignes directrices de même que les travaux publiés sous forme de consensus au sein d'une association médicale abondent dans la littérature médicale (1). Ils sont de plus en plus nombreux et ont été développés afin de systématiser la pratique clinique. En effet, ils sont des outils d'information et peuvent servir à uniformiser certaines approches en présentant des conduites diagnostiques ou thérapeutiques qui se rapportent à une condition spécifique (2).

L'impact de ces lignes directrices peut être mesuré à différents niveaux tout en sachant que l'impact positif de telles directives est actuellement controversé dans la littérature (3). Pour un patient, l'impact d'une ligne directrice sur sa santé peut être mesuré après sa mise en application. Par exemple, on recommande maintenant l'utilisation des diurétiques et des bêta-bloqueurs dans le traitement de l'hypertension en prévention de la maladie coronarienne puisque l'utilisation de ces médicaments ont été associés à une réduction de l'incidence de cette maladie (4). Du point de vue d'un hôpital ou d'un regroupement de soins de santé, on peut comprendre que l'impact d'une directive se situe surtout en terme de consommation de soins de santé et du coût de ces soins. Finalement, l'impact d'une directive ayant une perspective plus générale pourra évaluer à un niveau macroscopique l'état de santé d'une population et des coûts qui en découlent.

Dans la littérature, on a surtout décrit une amélioration du processus de soins par l'application de directives cliniques comme la référence aux spécialistes plutôt qu'une amélioration de l'état de santé des patients (5). L'impact financier de l'implantation d'une ligne directrice sur un établissement ou une population fait aussi l'objet de controverses quant aux types de coûts à inclure dans les analyses mais on s'entend pour énoncer que cet impact est tout aussi important à considérer que celui touchant la santé des patients (6; 7).

Au cours des prochains paragraphes, une description des évidences cliniques, les recommandations quant à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les principales études évaluant le suivi des recommandations seront présentées. La recherche des publications citées dans ce mémoire a été complétée en utilisant les mots-clé suivants à partir de la base de données *Medline* : guidelines, heart failure (congestive), ACE-inhibitors, drug utilization, patient compliance. De plus, les références citées dans les publications retenues sur *Medline* ont grandement contribué à une revue exhaustive de la littérature disponible.

Depuis 1987, l'utilisation des IECA est prouvée efficace dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. C'est avec l'étude de la *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) (8) qu'est parue la première étude randomisée à double insue et contrôlée avec placebo rapportant une réduction de la mortalité avec l'utilisation de l'énalapril, un IECA. Les sujets retenus dans cette étude avaient un âge moyen de 71 ans et souffraient d'une insuffisance cardiaque sévère. Les issues

principales comportaient une analyse de la mortalité à 6 mois et 1 an après le début du traitement avec l'énalapril ainsi que les causes de décès. Les sujets sous énalapril comparativement au placebo ont vu leur mortalité diminuer de 44% à 26% soit un risque absolu de 40% après 6 mois de traitement ($p=0,002$). Après une année de traitement, la mortalité est passée de 52% à 36% soit un risque absolu de 31% ($p=0,001$). Il faut ainsi traiter six patients pendant un an pour sauver un décès.

Puis a été publiée l'étude de la *Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure (V-HeFT 2)* en 1991 (9). Cette étude randomisée à double insu présentait des sujets d'une moyenne d'âge de 61 ans souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique et comportant les critères d'inclusion suivants : fraction d'éjection en deçà de 45%, index cardiothoracique supérieur à 0,55 et tolérance à l'effort diminuée. Les sujets recevaient de l'énalapril ou une association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide. La mortalité ainsi que les causes de décès ont été analysées. Le risque de mortalité des sujets sous énalapril comparativement au groupe traité avec l'association d'hydralazine et de dinitrate d'isosorbide a diminué de 25% à 18% soit un risque absolu de 28% deux ans après le début du traitement ($p=0,016$). Il faut ainsi traiter 14 patients pendant deux ans pour sauver un décès. Cette dernière étude a donc établi la place d'une nouvelle thérapie, l'énalapril, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de divers stades et ce, de façon plus efficace qu'un autre traitement (10).

En 1991, l'utilisation de l'énalapril est apparue comme davantage indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque car dans l'étude *SOLVD* (Studies of Left

Ventricular Dysfunction) (11) on a randomisé à double insu des sujets symptomatiques de leur insuffisance cardiaque et âgés en moyenne de 61 ans. Ils devaient recevoir soit de l'énalapril ou un placebo. Le principal critère d'entrée dans l'étude était d'avoir une fraction d'éjection inférieure ou égale à 0,35. L'analyse de la mortalité et des hospitalisations durant l'étude représentaient les issues cliniques. Les sujets ont été suivis pour une durée de 22 à 55 mois. Les résultats ont démontré une réduction du risque de mortalité totale sous énalapril de 16% par rapport au placebo ($p=0,003$) et de 22% pour la mortalité spécifiquement due à la progression de l'insuffisance cardiaque ($p=0,0045$). Concernant l'ensemble des décès et des hospitalisations reliés à l'insuffisance cardiaque, on a noté une diminution de 26% dans le groupe énalapril par rapport au placebo ($p < 0,001$). Cette étude rapporte des résultats statistiquement et cliniquement significatifs chez des sujets souffrant d'une insuffisance cardiaque systolique de toute classe fonctionnelle (*New York Heart Association I-IV*) en comparaison à l'étude *CONSENSUS* (8) où la population étudiée était composée de sujets sévèrement atteints par leur maladie (*New York Heart Association IV*).

Dès 1990, on établissait par opinion d'experts que les IECA devaient faire partie de l'arsenal médicamenteux requis dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à titre de directive thérapeutique (12). On indiquait ainsi que « les IECA réduisent le taux de mortalité et améliorent à la fois les fonctions diastolique et systolique (...) ». En 1994, la conférence consensuelle de la Société Canadienne de cardiologie (*Canadian cardiovascular society's consensus conference*) émettait des directives à l'effet que les

IECA étaient indiqués chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques afin d'améliorer leur survie et leurs symptômes et de diminuer les hospitalisations répétées chez ces patients (13).

Étant donnée la publication des études détaillées précédemment et l'éclosion d'opinions d'experts et de consensus, plusieurs études évaluant l'utilisation des IECA ont été publiées. Le texte qui suit vise à décrire brièvement et de façon spécifique certaines études parues dans la littérature en regard des différents taux d'utilisation d'IECA retrouvés dans l'insuffisance cardiaque (Tableau 1a, page 21).

Une des premières études d'utilisation est celle du *SOLVD Registry* (14). Le but de l'étude était de décrire les différentes caractéristiques des insuffisants cardiaques avant de débiter l'étude randomisée contrôlée appelée *SOLVD* (11). La méthode utilisée était celle d'une étude de cohorte visant à décrire plus particulièrement le profil démographique et médical des insuffisants cardiaques ainsi que le type de traitement médicamenteux qu'ils recevaient. Le groupe à l'étude comprenait 6 273 patients qui ont par la suite participé à l'étude *SOLVD* (11). Ils devaient présenter des symptômes d'insuffisance cardiaque confirmés radiologiquement ou avoir une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45%. La population étudiée était relativement jeune soit d'un âge moyen de $62,2 \pm 12,0$ ans, à prédominance masculine (73,7%) et caucasienne (85,6%). L'étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique dans 68,5% des cas. Parmi les sujets dont la fraction d'éjection était inférieure à 20%, 55% utilisaient un IECA comparativement à 20% d'entre eux

lorsque la fraction d'éjection se situait entre 36 et 45%. Ainsi, plus les patients présentaient des signes importants de défaillance cardiaque associés à une fraction d'éjection décroissante, plus l'utilisation des IECA était répandue.

Par la suite, plusieurs revues de dossiers médicaux ont tenté de déterminer localement les taux d'utilisation des IECA. On retrouve toutefois un biais important dans les études de dossiers médicaux soit celui qui consiste à rapporter les conditions médicales souvent de façon inconstante et variable d'un dossier à l'autre. De plus, on doit être vigilant quant aux conclusions à apporter lorsqu'il s'agit d'un petit nombre de dossiers à l'étude. Ainsi, une revue de 37 dossiers médicaux provenant d'une Unité de Médecine Familiale complétée en 1991 décrivait des patients présentant des signes de défaillance cardiaque (15). Cette étude était une étude d'observation et rétrospective. On a tenté de subdiviser les sujets en deux groupes : ceux traités avec de la digoxine et ceux sans digoxine.

Contrairement à l'étude précédente, plus de 60% des sujets étaient des femmes. Les sujets du premier groupe (sous digoxine) étaient âgés de 74,7 ans et 39% d'entre eux prenaient un IECA. Ceux du deuxième groupe (sans digoxine), âgés de 73,5 ans, utilisaient un IECA dans 21% des cas. Ainsi, on serait tenté de mentionner que le taux d'utilisation des IECA chez ces patients est faible mais il faut réaliser que nous ne savons pas de quel type d'insuffisance cardiaque ces patients souffraient. La dysfonction systolique devrait être associée à une plus grande utilisation de cette médication puisque les évidences cliniques reposent sur ce type de dysfonction. Pour mieux comprendre cette distinction, la dysfonction systolique est celle où la contractilité du muscle cardiaque est atteinte créant ainsi une réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction diastolique est reconnue

comme un défaut de relaxation du muscle cardiaque lors du remplissage ventriculaire. Cette dernière peut exister en présence d'une fraction d'éjection normale. Il n'y a pas encore de recommandations formelles quant à l'utilisation des IECA en cas de dysfonction diastolique.

Puis en 1993 a été complétée une étude d'observation de plus grande envergure (16). On a recueilli des données à partir de dossiers médicaux de patients hospitalisés pour défaillance cardiaque et traités dans huit milieux hospitaliers. Ainsi, 4 606 sujets âgés de 74 ans avec une légère prédominance masculine ont été évalués. Tout comme les sujets randomisés dans l'étude SOLVD (11), l'étiologie principale de la défaillance cardiaque était de nature ischémique. Chez les patients âgés de moins de 70 ans, 57% utilisaient un IECA. Concernant les sujets âgés de ≥ 70 ans, le taux se situait à 52% ($p < 0,01$).

Toutefois, dans la majorité des cas, le type de dysfonction cardiaque (systolique ou diastolique) n'était pas détaillé. Avec cette étude complétée entre 1992 et 1993, on a démontré une légère différence d'utilisation par rapport à l'âge des sujets insuffisants cardiaques. Les taux d'utilisation des IECA étaient plus élevés que ceux rapportés dans l'étude précédente complétée 2 années plus tôt. Il pourrait s'agir d'une amélioration de la mise en application des recommandations quant à l'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque.

L'étude de Mair fut complétée en 1994 (17). Elle montrait que chez 266 insuffisants cardiaques, seulement 33% d'entre eux furent traités avec un IECA. On notait entre

autre une augmentation de la prévalence d'insuffisance cardiaque avec l'âge, la majorité des sujets étaient âgés de plus de 65 ans et de sexe féminin. L'étiologie de leur insuffisance cardiaque était de nature principalement ischémique et seulement 30% des sujets ont subi une échographie cardiaque afin d'évaluer la fonction ventriculaire gauche. On retrouve donc ici un taux d'utilisation des IECA peu élevé (33%) dans une population d'insuffisants cardiaques cliniquement symptomatiques. Plusieurs hypothèses peuvent servir à expliquer ce taux. Premièrement, comme la fonction ventriculaire gauche n'a été vérifiée que dans 30% des cas, on ne peut affirmer que le taux d'utilisation de 33% était réellement faible. En effet, dans la population étudiée, plusieurs patients pouvaient souffrir d'une dysfonction cardiaque diastolique ce qui ne constitue pas encore une indication formelle d'IECA. Deuxièmement, on pourrait penser que certains de ces sujets présentaient des contre-indications aux IECA mais ceci n'a pas été détaillé dans l'étude. Ainsi, seulement 11% des sujets randomisés dans l'étude *SOLVD* (11) présentaient des contre-indications aux IECA. Finalement, une variation dans la pratique médicale en regard de l'insuffisance cardiaque peut être dépendante du type de médecin étant donnée que cette étude a été effectuée au sein d'un groupe composé exclusivement d'omnipraticiens. Toutefois, cette hypothèse était à ce moment non vérifiée puisqu'on a rapporté un taux d'utilisation des IECA équivalent entre omnipraticiens et cardiologues chez des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans une autre étude complétée en 1995 (18).

Depuis le registre de *SOLVD* (*SOLVD Registry*) (14), peu ont tenté de faire la distinction entre les deux grands types de dysfonction ventriculaire dans l'insuffisance

cardiaque soit les dysfonctions systolique et diastolique. La distinction entre ces deux types de dysfonction a été précisée précédemment. En 1994, une revue de 200 dossiers médicaux impliquant des patients hospitalisés pour défaillance cardiaque a été réalisée au sein de neuf hôpitaux américains (19). La majorité des sujets étaient âgés entre 74 et 84 ans (n=84) et les femmes constituaient 57% de l'échantillon. À leur départ de l'hôpital, 86% des sujets avec une défaillance cardiaque d'origine systolique ont reçu un IECA. On se rappellera que l'évidence clinique concernant l'efficacité des IECA dans l'insuffisance cardiaque concerne essentiellement la dysfonction systolique (11). Ainsi, on se retrouve avec un taux d'utilisation nettement plus élevé que ceux décrits dans les études précédentes. Ce taux pourrait avoir été influencé par le fait que les hôpitaux participant à cette étude étaient soit affiliés à une école de médecine ou comprenaient des programmes d'enseignement de la médecine. La mise à jour des connaissances en regard des consensus peut en être facilitée.

Le même type de résultats a été publié alors qu'une revue de 387 dossiers de patients hospitalisés dans un hôpital universitaire américain a montré un taux élevé d'utilisation d'IECA dans la dysfonction cardiaque systolique (74%) et un taux significativement plus bas dans la dysfonction diastolique (30%) (20).

Une étude anglaise effectuée en 1998 (21) montrait un taux élevé d'utilisation des IECA dans la dysfonction diastolique (63%). En 1998, l'étude de McDermott (20) présentait un taux légèrement supérieur dans la dysfonction systolique (78%).

La revue de ces études d'utilisation montre que les IECA sont utilisés de façon variable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cette variabilité est tributaire de plusieurs facteurs : l'âge, le sexe, le niveau de sévérité de l'insuffisance cardiaque (y compris le type de dysfonction systolique ou diastolique) et le type d'hôpital où l'étude a été réalisée.

Tableau 1a. Études décrivant les taux d'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque

Bourassa M. (14)	Fraction d'éjection $\leq 20\%$ → 55% Fraction d'éjection entre 36-45% → 20%
Hendry J. (15)	30%
Clinical Quality Improvement Network Investigators. (16)	< 70 ans → 57% ≥ 70 ans → 52%
Mair FS. (17)	33%
Krumholz HM. (19)	Dysfonction systolique → 86%
McDermott MM. (20)	Dysfonction systolique → 74% Dysfonction diastolique → 30%
O'Keeffe S. (21)	Dysfonction systolique → 78% Dysfonction diastolique → 63%

Introduction méthodologique

L'étude présentée dans ce mémoire vise principalement à déterminer le taux d'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque chez des sujets âgés de 65 ans ou plus ne séjournant pas en soins de longue durée au Québec. De plus, elle vise à déterminer les facteurs qui permettent de prédire l'utilisation des IECA, l'intervalle de temps entre l'entrée dans la cohorte et la prescription d'un IECA et la probabilité statistique de conserver cette médication dans le temps. Par ailleurs, elle cherche à vérifier l'implantation des recommandations thérapeutiques reconnues en regard de l'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque. Le terme «dispensation» sera utilisé au cours de ce texte et signifie une ordonnance pharmaceutique remplie par un(e) pharmacien(ne) et remise à un patient en pharmacie communautaire.

Source de la population

La population à l'étude fut tirée d'un échantillon de la banque de données de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ). L'échantillon comprend 10% des personnes âgées de 65 ans ou plus et il a été choisi au hasard parmi la population québécoise. Tous les résidents de cet âge ne vivant pas en soins de longue durée étaient inscrits dans la banque de données puisqu'il s'agissait d'un programme universel provincial d'assurance-maladie au moment de l'étude. Les fichiers de cette banque comprennent des données démographiques des sujets participant à l'étude, les services médicaux reçus et les ordonnances pharmaceutiques remplies en pharmacies communautaires.

Le fichier des services médicaux contient le type de service reçu et l'endroit où il a été exécuté en terme de localité et type d'institution. Le fichier des médicaments contient le code identifiant un produit, son nom générique ou commercial, le dosage, la quantité donnée au patient, la durée de la prescription et le médecin prescripteur. Pour des raisons évidentes de confidentialité, les noms des sujets, leur numéro d'assurance-maladie, les 3 derniers caractères de leur code postal ainsi que les noms des médecins n'ont pas été dévoilés par la RAMQ.

Période de l'étude

L'étude couvre la période qui a débuté le 1^{er} septembre 1991 et s'est terminée le 31 décembre 1994. Il s'agit donc d'une étude d'observation rétrospective qui s'est déroulée sur une période minimale de 6 mois et maximale de 3,3 années.

Identification de la cohorte

Les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque sont définis comme ceux ayant reçu une «dispensation» de digoxine ($\geq 0,125$ mg par jour) et furosémide (≥ 40 mg par jour) durant la période d'étude. La date index correspond à la date de la première «dispensation» de digoxine et furosémide. Suite à cette date index, la première «dispensation» d'IECA fut identifiée. Cette cohorte initiale est donc composée d'insuffisants cardiaques pouvant avoir reçu une «dispensation» d'IECA ou une autre «dispensation» de digoxine et furosémide dans l'année précédent la date index (Figure 1, page 49). Par la suite, un sous-groupe de cette cohorte initiale a été formé. Il est composé des nouveaux cas

d'insuffisance cardiaque (cas incidents) définis comme ceux n'ayant reçu aucune «dispensation» d'IECA ainsi qu'aucune «dispensation» de digoxine et furosémide dans les 12 mois précédant la date index (Figure 2, page 50).

Afin d'identifier le type de médecin le plus susceptible d'avoir évalué ou suivi un sujet précédant son entrée dans l'étude, une période d'observation de 6 mois avant la date index a été retenue. Ainsi, 3 sous-groupes de sujets ont été formés par type de médecin visité. D'abord ceux ayant visité exclusivement un ou des omnipraticiens, ceux ayant visité un spécialiste en médecine interne sans visiter un cardiologue puis ceux ayant visité un cardiologue sans qu'il n'y ait eu de visites en médecine interne. Les sujets classifiés comme ayant visité un spécialiste en médecine interne ou un cardiologue pouvaient avoir visité un omnipraticien.

Analyse statistique

Le taux d'utilisation des IECA correspond au nombre de sujets ayant reçu au moins une «dispensation» d'IECA sur le nombre de sujets ayant reçu une «dispensation» de digoxine et furosémide. Les taux ont été analysés selon l'âge à l'entrée dans l'étude (65-74, 75-84, 85 ans ou plus), le sexe et le type de médecin visité. Une régression de Cox a permis de calculer les taux relatifs (RR) selon ces mêmes variables qui deviennent des déterminants de la «dispensation» d'IECA. La valeur p associée à un test d'hypothèses bilatérales considérée significative est inférieure à 0,05. Par ailleurs, la courbe de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la probabilité de conserver un IECA dans le temps. Finalement,

l'incidence cumulative de décès à 2 ans fut calculée à partir de la courbe de survie de Kaplan-Meier (22).

La méthode utilisée dans cette étude est différente de celle des études d'utilisation médicamenteuse publiées antérieurement. En effet, en excluant l'étude du registre de *SOLVD* (14) dont le devis était celui d'une étude descriptive à partir de patients participant à une étude randomisée et contrôlée avec un placebo (*SOLVD*) (11), les études qui ont suivi provenaient de dossiers médicaux révisés sous un mode rétrospectif. C'est au moyen d'une banque de données informatisée et fiable telle celle de la RAMQ qu'a pu être réalisée l'étude faisant l'objet du présent mémoire. Les avantages et les inconvénients de cette banque de données seront discutés dans la section « Discussion générale des résultats et conclusions ».

CHAPITRE 2- ARTICLE SCIENTIFIQUE

Abstract: Use of ACE inhibitors in congestive heart failure among elderly in Quebec.

Background: In 1991, SOLVD demonstrated a decrease in hospitalization and mortality rates by using angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) in chronic congestive heart failure (CHF). The objective of this study is to determine the rate of use of ACEI among elderly suffering from chronic CHF in Quebec.

Methods: We conducted a study on a 10% random sample of subjects aged 65 years or older from the universal health insurance plan in Quebec. We studied all the elderly who had a simultaneously dispensed prescription of digoxin ≥ 0.125 mg/d **and** furosemide ≥ 40 mg/d (DF) from September 1991 to December 1994.

Results: Among 3,565 subjects, 61.7% used an ACEI at least once after the first prescription of DF. Visiting a cardiologist was the strongest predictor of an ACEI prescription (OR 1.58; 95% CI 1.44-1.74). In a subgroup of subjects free of ACEI **and** of any combination of digoxin/furosemide one year prior to the first DF prescription (incident users), 51.7% had at least one prescription of an ACEI following the first prescription of DF. Among these incident users, 79.3% began the ACEI in the 3 months following the first prescription of DF. The use of ACEI remained stable from 1991 to 1994 ($p = 0.92$).

Conclusions: In spite of the fact that there is strong evidence of their beneficial effect, ACEI seem to be under used in congestive heart failure. Predictors of use for ACEI are visiting a cardiologist or being a man. During the 4-year period following the publication of SOLVD in 1991, there was no change in the rate of utilization of ACEI.

Use of ACE inhibitors in congestive heart failure among elderly in Québec. Julie Couture, Lucie Blais, Anne-Marie Castilloux, Jacques Le Lorier.

INTRODUCTION

The leading cause of morbidity and mortality in the elderly is cardiovascular diseases (1). Congestive heart failure (CHF) is very prevalent in this population. It afflicts 4.5% of the elderly aged between 65 and 74 years and 10% of these aged over 75 years (2). More than 75% of patients suffering from CHF are older than 65 years (3). Its impact is significant on morbidity because of progressive clinical symptoms and repeated hospitalizations (4). The SOLVD registry (5) found that 19% of patients with CHF had at least one hospitalization for heart failure and the most important cause of hospitalization was secondary to the development of refractory heart failure (6). In another study regarding early readmissions in patients over 70 years old (7), 47% of severe CHF were readmitted within 3 months of hospital discharge and 50% of these readmissions were considered preventable. Moreover, mortality rates may be as high as 40 to 50% at two years (1). In 1987, the CONSENSUS trial group showed a 50% reduction in mortality from progressive heart failure by using angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) in severe cardiac failure (8). By comparing enalapril to vasodilators, the V-HeFT 2 study (9) obtained a 28% reduction in mortality from CHF at 2 years in the enalapril group. In 1991, the SOLVD study (10) showed that CHF hospitalizations can be reduced by 30% and CHF mortality by 22% in symptomatic heart failure by using ACEI.

Canadian and American guidelines recommend that patients with symptomatic heart failure due to systolic dysfunction should receive ACEI therapy in order to decrease symptoms, hospitalizations and mortality. Asymptomatic patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less should also receive ACEI therapy to prevent further deterioration, to reduce hospitalizations and to decrease mortality from CHF (6; 11).

In the literature, data on rates of use of ACEI in the elderly suffering from chronic CHF are sparse and variable (5 ; 12-14). Moreover, one of the reasons that could explain the underutilization of ACEI in CHF elderly is the lack of well demonstrated benefits in this sub-population.

The objectives of this paper are:

- 1) to determine the rate of use of ACEI in CHF among elderly not living in *long term care settings* in the province of Quebec
- 2) to find predictors of prescribing an ACEI to these patients
- 3) to determine the interval of time between the beginning of an ACEI and the diagnosis of CHF
- 4) to estimate the compliance on ACEI therapy over time
- 5) to verify the evolution of implementation of the guidelines since 1991.

METHODS

Source of data

The source population was formed of a 10% random sample of subjects (n=83,102) aged 65 years and older which was selected from the administrative databases of the “Régie de l’assurance maladie du Québec” (RAMQ). At the time of the study, all Quebec residents aged 65 years or older were automatically enrolled in the universal health insurance plan. The RAMQ administrative files contain demographic information on all enrollees, all ambulatory medical services dispensed and all prescriptions filled. The claim record identifies the type of service provided, the location, and the type of institution where the service was provided. The pharmacy record includes variables which identify, among others, the name of the product (generic or brand name), dosage, quantity dispensed, duration of the prescription, and the prescribing physician. The name of the physician is being kept confidential by the RAMQ. Recently, Tamblyn et al. showed that the RAMQ data contains a high level of validity and reliability (15). During the study period, the RAMQ program had no deductible or maximum benefit for drugs but a co-payment of \$2 was charged to all patients for each prescription dispensed from May 1, 1992 to December 31, 1994.

Study period

The study period began on September 1, 1991 and ended on December 31, 1994. Patients were followed for a minimum of 6 months and for a maximum of 3.3 years or until death.

Identification of the study subjects

We designed a cohort study in which we identified subjects who had simultaneously their first dispensed prescription of digoxin **and** furosemide in the study period (defined here as the index date). We selected all patients who had equal or more than 0.125 mg/d of digoxin **and** equal or more than 40 mg/d of furosemide. The dosage criteria for digoxin permitted us to select elderly who would be candidates for a try of ACEI therapy because the renal function of an elderly who takes more than 0.125 mg/d of digoxin is usually not severely impaired. Following the index date, we looked at patients who had their first prescription of ACEI which serves as our primary outcome. The overall cohort was defined as subjects who had at least one prescription of ACEI dispensed in the year following the index date (Figure 1, page 42).

Incident cases, a sub-group in the overall cohort, were defined as subjects who were free of ACEI **and** of any combination of digoxin and furosemide in the year prior to the index date. These incident cases represented new cases of CHF (Figure 2, page 43).

The type of treating physician was assessed during the 6-month period preceding the index date. We identified patients who were visiting exclusively general practitioners, patients who visited at least once an internist but no cardiologist and patients who visited at least once a cardiologist but no internist. The patients who visited the specialists could visit a general practitioner.

Statistical analysis

The rate of use is defined here as the number of subjects who had at least one prescription of ACEI dispensed following the index date over the number of subjects filling the entry criterias of the cohort. The rates of use of ACEI therapy were compared according to age (65-74, 75-84, 85+), gender and type of physicians visited by the patients over the observation period (general practitioners, internists or cardiologists). We used Cox's regression analysis to determine the rate ratios (RR) associated with age (65-79, 80-89, 90+), gender and type of physicians visited. The confidence intervals for the rates of use, for the RR and for the significance from the null value were calculated using the standard errors. Two-tailed P values < 0.05 were considered statistically significant. We used the Kaplan-Meier model to estimate the probability of staying on ACEI therapy over time. The cumulative incidence of death at 2 years was calculated from a Kaplan-Meier survival curve (16).

RESULTS

In the random sample (n=83,102), 3,565 subjects met the study criteria including a subgroup of 905 incident cases of CHF (Table 1b, page 39). At the time of entry in the cohort, the mean age was 79.8. Most of the subjects were between 75 to 84 years old and there were more women than men in the cohort. Among specialists consulted at least once in the study period, cardiologists were the specialists most often visited by the patients. In the overall cohort, 36.9% had exclusively visited general practitioners.

The cumulative incidence of death at 2 years was 19.7% (95% CI 17.8-21.6) in the overall cohort and 16.4% (95% CI 13.6-19.2) in the incident cases cohort.

The rate of use of ACEI therapy over the study period was 61.7% (95% CI 60.0-63.3) in the overall cohort and 51.7% (95% CI 48.5-55.0) in the incident cases cohort (Table 2, page 340). According to the patients's characteristics described above, patients visiting cardiologists compared to those visiting general practitioners, those aged 65 to 74 compared to the oldest (85+) and men compared to women were significantly more likely of being dispensed an ACEI. The rates of use were significantly higher in the overall cohort than in the incident cases except for the 85 years or older and for those visiting internists.

We found predictors of dispensing an ACEI to the study subjects (Table 3, page 441): men compared to women (RR 1.26 95% CI 1.13-1.40) and patients who visited at least once a cardiologist (RR 1.58 95% CI 1.44-1.74) or an internist (RR 1.22 95% CI 1.06-

1.40) compared to those who visited exclusively general practitioners were more often dispensed an ACEI. Patients aged 90 years or older were the patients less often receiving an ACEI (RR 0.71 95% CI 0.61-0.83). In the incident cases, the patients who visited a cardiologist at least once compared to those who visited exclusively general practitioners was the only significant predictor of use of ACEI (RR 1.76 95% CI 1.40-2.21).

From the incident cases (n=905), we determined the time between the entry in the cohort (index date) and the first ACEI prescription dispensed by intervals of months. We found that 79.3% of these patients (n=718) received an ACEI prescription in the 3 months following the first digoxin/furosemide prescription. We also estimated that the probability of still being on ACEI following the first ACEI prescription was 67% at one year and 55% at 2 years.

Finally, the rate of use of ACEI therapy in the overall cohort was 61.8% in 1991 and 59.9% in 1994 ($p = 0.92$). In the incident cases cohort, the rate of use of ACEI therapy was 54.6% in 1991 and 54.0% in 1994 ($p = 0.80$).

DISCUSSION

This is an observational descriptive study on the use of ACEI in elderly being treated with digoxin and furosemide. For all subjects, medication was dispensed in community pharmacies. We assumed that patients taking a combination therapy of digoxin/furosemide suffered from CHF.

The rates of use of ACEI therapy was significantly higher in the overall cohort (61.7%) than in its subgroup of incident cases of CHF (51.7%). We know that high blood pressure (HBP) is a leading cause of CHF in the elderly (17) and that ACEI are one of the available treatments for HBP (18). We hypothesized that because the overall cohort was formed of prevalent and incident users of ACEI (Figure 1, page 41), the prevalent users are more likely to receive an ACEI because of HBP even if they are not yet suffering from CHF. In contrast, the incident users are more likely to receive an ACEI because of the recognition of CHF instead of other indications like HBP (Figure 2, page 42). In the SOLVD registry, the rate of use of ACEI was 55% in patients with ejection fraction lower than 20% and was 20% in those with ejection fraction between 36% and 45% (5). In other studies it was 29.7% (14), 33% (19) and 53% (12). As we see, the rates of use of ACEI are variable among different studies. These discrepancies may refer to variable local application of the guidelines.

We found predictors for prescribing an ACEI in the elderly taking digoxin/furosemide combination. Men were more likely to receive an ACEI than women by 26% and patients aged 90 years and older were 30% less likely to receive an ACEI than the

younger ones. The Clinical Quality Improvement Network Study Group (12) also found a statistical difference in use of ACEI according to gender and age, favoring men and patients of 70 years old or less in an hospitalized CHF population. We do not know yet the reasons under this disparity between men and women as it is also seen in thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (22). Physicians may fear to prescribe an ACEI in patients advancing in age especially because of a greater possibility of intolerance to the medication due to CHF in itself magnified by an hypotensive agent. Also, physicians may fear a deterioration in renal function with ACEI. Finally, we don't know yet the magnitude of benefits in elderly using ACEI therapy in CHF.

We also found that patients visiting cardiologists were more likely to receive an ACEI than those followed exclusively by general practitioners by nearly 60%. We can explain this difference in medical practice by the fact that cardiologists are more exposed to treat CHF patients. Thus, the knowledge and compliance to clinical guidelines is becoming an everyday practice and cardiologists are more prone to apply them. Also, because we were unable to adjust our results for the severity of the disease, we could not know if the patients visiting a cardiologist were sicker than those visiting general practitioners. If patients were sicker, cardiologists would more often recommend the use of ACEI.

For incident users of digoxin and furosemide, we analysed the time between the entry in the cohort and the first ACEI prescription. We showed that the vast majority of prescriptions were dispensed during the first three months following the initial

digoxin/furosemide prescription. Here, we demonstrated that during the progression of the disease, physicians prescribed an ACEI early following the first combination of digoxin/furosemide probably because they recognized rapidly the indication of prescribing ACEI to control the symptoms. This finding is reassuring in terms of physicians who know the guidelines tend to apply the recommendations in a short time following the diagnosis of congestive heart failure. Moreover, we found that 67% of the patients were still on ACEI at 1 year following the first ACEI prescription. The rate was 55% at 2 years. In database study where deaths of patients are censored in the analysis (Kaplan-Meier model), the decrease in rate of staying on medication may signify that a physician stopped a medication or that the patient ceased by himself the medication. Reasons for stopping an ACEI can be an intolerance to ACEI therapy in elderly but also a progressing and severe CHF disease that can create by itself dizziness, orthostatic hypotension, falls or acute renal failure with adjunctive ACEI therapy (20).

Finally, we found that the use of ACEI therapy in CHF elderly did not improve since the publication of the SOLVD study in 1991 even if expert opinions or clinical practice guidelines (CPG) have been produced since then. Here, we analysed the data from september 1, 1991 to december 31, 1994. The period of observation could have been insufficient to establish a real trend.

This study mainly differs from others in a way that it has been conducted on databases from a universal health system. Our patients were older than those enrolled in other studies (5 ; 12-14): 52.3% of our subjects were between 75-84 years old and the mean

age was 79.8. In SOLVD registry (5), one of the first ACEI utilization study following the CONSENSUS trial (8), patients had a mean age of 62.2. In a chart review from a Family Medicine Unit at the Montreal General Hospital, the patients were 74 years old (14) and in an other one from Liverpool (19), 52% of patients were between 65 and 74 years old. Because we choose patients treated with a combination of digoxin/furosemide, we could have selected an older sample of subjects suffering from CHF. Also, we did not have access to patients's chart to check for cardiac ejection fraction. Thus, we could not evaluate which patients really needed an ACEI as a prevention intervention in systolic cardiac failure.

In the literature, patients suffering from CHF have a 5-year mortality rate of 35-40% and it is as high as 50% in severe heart failure at 1 year (2; 6). Here, we found a cumulative incidence of death of 19.7% in the overall cohort and 16.4% in the incident cases subgroup during the 4 year s study. Because these rates are much lower than we expected, we suspect that a great deal of our patients were suffering from diastolic dysfunction. In fact, diastolic heart failure contributes little to overall mortality (21). Thus, we probably selected a mixed population of either systolic or diastolic dysfunction explaining a lower incidence of death at 2 years in the cohorts.

An original outcome was the determination of the type of physician patients had visited. We found that nearly 49% of the patients in the overall cohort and 57% of the incident users cohort had visited at least once a cardiologist during the observation period. We supposed that heart failure was probably more clinically symptomatic in the latter cases,

conducting to a greater proportion of patients visiting a cardiologist. Approximately, a third of the patients in each group were followed exclusively by general practitioners. This could be explained by the high ratio of general practitioners over cardiologists or internists in the province of Quebec. The debate about who should follow CHF patients and how we could integrate the consultant physicians in the follow-up of a progressing disease like CHF is still very actual.

The unchanged rate of use of ACEI in CHF over time could be explained by a difficulty to reach physicians with Clinical Practice Guidelines (CPG). Moreover, because investigation of CHF patients to determine their ejection fraction is not necessarily done everywhere, physicians may have problems determining which patients really need a prevention therapy with ACEI.

In conclusion, even if the literature has not yet established the magnitude of benefits related to the use of ACEI in elderly with CHF, we see that the rates of use of this medication is widespread but still probably under used in a 80 years old population who is already using digoxin and furosemide. The principal indications for ACEI therapy still remain systolic heart failure, HBP and prevention of nephropathy in diabetes . This is the first databases study that looked at specific predictors of use of ACEI therapy in patients taking digoxin and furosemide. In patients suffering from HBP, we could think of an earlier use of ACEI because, as we know, HBP is an important risk factor for developing systolic cardiac dysfunction.

Table 1b. Baseline characteristics

	Overall cohort n=3,565		Incident cases n=905	
	n	%	n	%
Age				
65-74	1,027	28.8	319	35.2
75-84	1,864	52.3	378	41.8
85+	674	18.9	208	23.0
Gender				
Women	1,950	54.7	466	51.5
Men	1,615	45.3	439	48.5
Type of physician*				
Cardiologists	1,747	49.0	516	57.0
Internists	355	10.0	103	11.4
General practitioners	1,317	36.9	265	29.3
Others	146	4.1	21	2.3

* Type of physician visited at least once by the patients

Table 2. Rate of use of ACEI

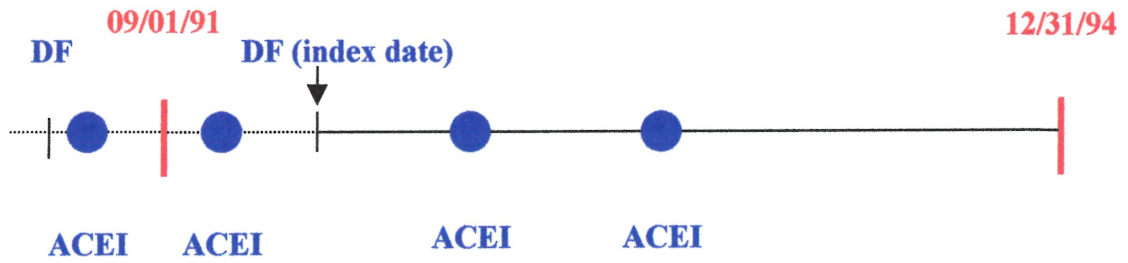
	Overall cohort n=3,565	Incident cases n=905
	% (95% CI)	% (95% CI)
Global rate	61.7 (60.0-63.3)	51.7 (48.5-55.0)
Age		
65-74	67.0 (64.1-69.9)	54.9 (49.4-60.3)
75-84	62.3 (60.1-64.5)	52.9 (47.9-57.9)
85+	51.6 (47.9-55.4)	44.7 (38.0-51.5)
Gender		
Women	58.7 (56.5-60.9)	48.9 (44.4-53.5)
Men	65.2 (62.9-67.5)	54.7 (50.0-59.3)
Type of physician		
Cardiologists	69.6 (67.4-71.7)	60.3 (56.0-64.5)
Internists	64.5 (60.0-69.5)	50.5 (40.8-60.1)
General practitioners	52.1 (49.4-54.8)	38.1 (32.3-44.0)

Table 3. Predictors of use of ACEI *

Overall cohort n=3,565		
	Rate Ratio (RR)	95% CI
Age		
65-80	reference	
80-90	1.04	0.92-1.17
90+	0.73	0.62-0.85
Gender		
Women	reference	
Men	1.26	1.13-1.40
Type of physicians		
General practitioners	reference	
Cardiologists	1.58	1.44-1.74
Internists	1.22	1.06-1.40

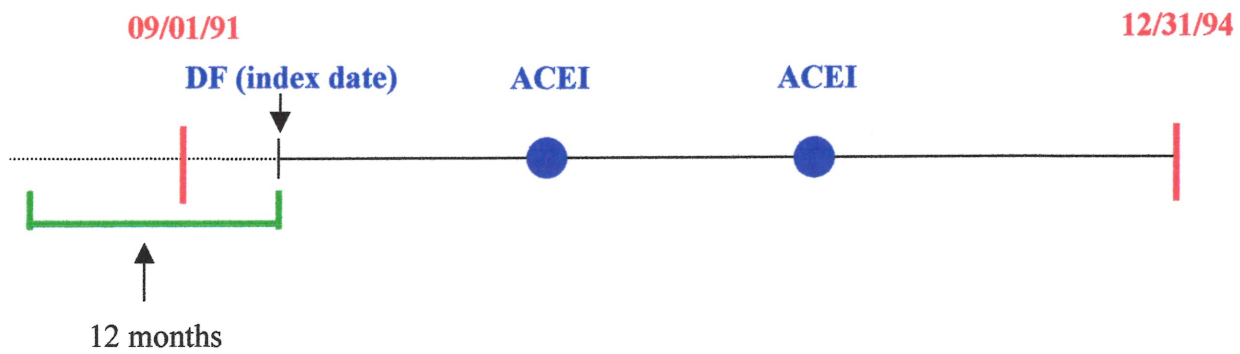
* Estimated with Cox' regression analysis

Figure 1. Inclusion criteria-overall cohort



DF : digoxine and furosemide

Figure 2. Inclusion criteria- incident cases



DF : digoxine and furosemide

BIBLIOGRAPHY

1. Wei J. Age and the cardiovascular system. *The New England Journal of Medicine* 327, 1735-1739. 1992.
2. Kannel WB. Need and prospects for prevention of cardiac failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 49, S3-S9. 1996.
3. Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Etiology of Congestive Heart Failure in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 45, 968-874. 1997.
4. Wei J. Heart disease in the elderly. *Current Problems in Cardiology* 12, 1-65. 1987.
5. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, Johnstone DE, and Yusuf S. Natural History and Patterns of Current Practice in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 22(4 supplement A), 14A-19A. 1993.
6. Johnstone DE, Abdulla A, O Arnold M, Bernstein V, Bourassa M, Brophy J, Davies R, Gardner M, Hoeschen R, Mickleborough L, Moe G, Montague T, Paquet M, Rouleau JL, and Yusuf S. Diagnosis and management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology* 10(6), 613-631. 1994.
7. Vinson J, Rich MW, Sperry J, Shah A, and McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *Journal of the American Geriatrics Society* 38, 1290-1295. 1990.
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 316(23), 1429-1435. 1987.
9. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat g, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes V, Carson P, Cintron G, Shabetai R, and Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325(5), 303-310. 1991.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325(5), 293-302. 1991.
11. Guidelines for Evaluation and Management of Heart Failure. *Circulation* 92, 2764-2784. 1995.

12. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality Risk and Patterns of Practice in 4606 Acute Care Patients With Congestive Heart Failure. The Relative Importance of Age, Sex, and Medical Therapy. *Archives of Internal Medicine* 156, 1669-1673. 1996.
13. Mair F, Crowley T, Bundred P. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *British Journal of General Practice* 46, 77-79. 1996.
14. Hendry J. Congestive heart failure with sinus rhythm. Audit of digoxin therapy in a family medicine teaching unit. *Canadian Family Physician*. 39, 2541-2545. 1993.
15. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, and Monette J. The use of prescription claims database in pharmacoepidemiological research : the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of Clinical Epidemiology* 48(8), 999-1009. 1995.
16. Kramer MS. Life-Table (Survival) Analysis. A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers. *Clinical Epidemiology and Biostatistics*, 236-253. 1988. Springer-Verlag.
17. Erhardt L. ACE inhibitors before or after heart failure? *European Journal of Clinical Pharmacology* 49, S19-S28. 1996.
18. Ravid M and Ravid D. ACE Inhibitors in Elderly Patients with Hypertension. *Drugs and Aging* 8(1), 29-37. 1996.
19. Mair FS, Crowley TS, and Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *British Journal of General Practice* 46, 77-79. 1996.
20. Thomlinson B. Optimal Dosage of ACE Inhibitors in Older Patients. *Drugs and Aging* 9(4), 262-273. 1996.
21. Wheeldon NM, Clarkson P, and MacDonald TM. Diastolic heart failure. *European Heart Journal* 15(12), 1689-1697. 1994.

CHAPITRE 3-DISCUSSION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS

L'étude présentée dans ce mémoire est la première étude d'utilisation des IECA élaborée à partir d'une banque de données informatisée gouvernementale. C'est une étude d'observation, descriptive et rétrospective. Elle décrit le profil d'utilisation des IECA chez des sujets âgés *non* hospitalisés ayant reçu une «*dispensation*» de digoxine et furosémide.

Les publications antérieures ont surtout démontré des taux d'utilisation d'IECA prélevés à partir de dossiers médicaux révisés rétrospectivement (Tableau 1a).

Tableau 1a. Études décrivant les taux d'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque

Bourassa M. (14)	Fraction d'éjection $\leq 20\%$ → 55% Fraction d'éjection entre 36-45% → 20%
Hendry J. (15)	30%
Clinical Quality Improvement Network Investigators. (16)	< 70 ans → 57% ≥ 70 ans → 52%
Mair FS. (17)	33%
Krumholz HM. (19)	Dysfonction systolique → 86%
McDermott MM. (20)	Dysfonction systolique → 74% Dysfonction diastolique → 30%
O'Keeffe S. (21)	Dysfonction systolique → 78% Dysfonction diastolique → 63%

On y décrit le profil d'utilisation des IECA en insuffisance cardiaque chez des sujets âgés (14-17; 19-21). De plus, il s'agit essentiellement de patients hospitalisés en soins de

courte durée (14; 16-17; 19-21). Une seule étude a évalué des dossiers médicaux d'insuffisants cardiaques visitant une clinique ambulatoire de médecine familiale (15).

Durant la période de l'étude soit du 1^{er} septembre 1991 au 31 décembre 1994, *tous* les citoyens âgés de 65 ans ou plus étaient inscrits dans la banque de données informatisées de la RAMQ. En effet, la majorité des actes médicaux et les médicaments distribués par les pharmacies communautaires étaient défrayés par la RAMQ. Toutefois, pour les médicaments, il faut spécifier que chaque ordonnance nécessitait à cette époque des frais fixes de 2\$ encourus par le patient lui-même comme co-paiement. Ainsi, la banque de données de la RAMQ est valide, fiable et représentative puisque *tous* les sujets de 65 ans ou plus qui se procuraient au moins une médication y étaient inscrits au moment de l'étude (23). Pour les fins de l'étude et sa faisabilité, nous avons recueilli les sujets à partir d'un échantillon *aléatoire* comprenant 10% de tous les sujets inscrits dans la banque de données (n=83 102).

Notre étude est la seule ayant choisi *indirectement* sa population d'insuffisants cardiaques. En effet, le diagnostic d'insuffisance cardiaque a été suspecté à partir de la médication comme indicatrice de maladie. Les études antérieures ont sélectionné leurs sujets par des données cliniques contenues dans les dossiers médicaux et relevaient de l'histoire clinique, l'examen clinique ou des examens para-cliniques (14-17; 19-21). Ainsi, les sujets de notre étude devaient prendre l'association médicamenteuse suivante : digoxine $\geq 0,125$ mg par jour et furosémide ≥ 40 mg par jour. Ces deux dernières

médications sont fréquemment utilisées chez les insuffisants cardiaques âgés (11; 24). De plus, cette association a été acceptée par un groupe de cliniciens comprenant un cardiologue, un interniste et un gériatre. Les critères d'inclusion médicamenteux reposent sur l'opinion de cliniciens traitant des patients insuffisants cardiaques mais surtout sur les données de l'étude *SOLVD* (11). Cette dernière étude rapporte jusqu'à 68,2% d'utilisateurs de digoxine et jusqu'à 85,6% d'utilisateurs de furosémide chez les insuffisants cardiaques. Ainsi, plus des deux tiers des insuffisants cardiaques étaient des utilisateurs de digoxine et de furosémide. Ceci fait en sorte que cette association médicamenteuse est fortement suggestive d'insuffisance cardiaque. Toutefois, nous ne pouvions différencier les insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique ou diastolique au moyen des bases de données.

En effet, il existe deux types d'insuffisance cardiaque : systolique et diastolique (25). La première atteint directement le muscle cardiaque (la fonction « pompe » du cœur) en provoquant une réduction de sa fraction d'éjection. La seconde atteint la capacité du muscle cardiaque à se relaxer lors du remplissage ventriculaire. La fraction d'éjection est conservée dans ce dernier type d'insuffisance cardiaque. En se basant sur l'étude *SOLVD* (11), nous cherchions à identifier les insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique puisque les recommandations actuelles visant l'utilisation des IECA prévalent pour ce type d'insuffisance cardiaque. L'association médicamenteuse de digoxine et furosémide nous fait suspecter que nous sommes en présence de ce type d'insuffisance cardiaque mais il a été impossible de le confirmer par l'analyse des bases de données. En effet, la confirmation du type de dysfonction nécessite d'obtenir les résultats

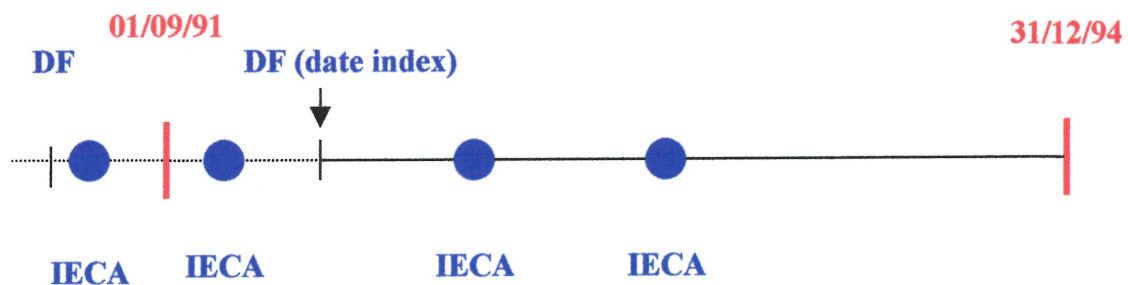
d'échographies cardiaques effectuées par des médecins ou des ventriculographies isotopiques effectuées en médecine nucléaire. Ces résultats ne figurent qu'aux dossiers médicaux des sujets et nous n'avons pu les vérifier pour des raisons de confidentialité.

Le choix de la posologie de la digoxine a été effectué en établissant que les sujets recevant digoxine $\geq 0,125$ mg par jour ne souffrent pas d'insuffisance rénale significative. La digoxine étant excrétée par voie rénale, une insuffisance rénale significative engendre généralement une toxicité à la digoxine et amène le médecin à réviser entre autre la posologie. La prudence est donc de rigueur en cas d'insuffisance rénale d'autant plus que la prise d'un IECA peut contribuer à détériorer la fonction rénale d'un individu (24; 26). Il ne s'agissait donc pas de recruter au sein de l'étude tous les sujets insuffisants cardiaques mais de sélectionner ceux les plus aptes à recevoir un IECA en éliminant une insuffisance rénale potentielle comme contre-indication relative aux IECA.

Pour ce qui est du choix de la posologie du furosémide, elle a été estimée empiriquement par le groupe de cliniciens. En effet, une posologie inférieure à 40 mg par jour est fréquemment prescrite en pratique clinique chez des sujets souffrant d'œdème périphérique originant de stase veineuse. La probabilité est ainsi plus élevée de recevoir ≥ 40 mg par jour de furosémide chez les insuffisants cardiaques.

La période à l'étude étant décrite en début de discussion, il est important de bien préciser la différence entre la cohorte initiale et celles des cas incidents d'insuffisance cardiaque. La cohorte initiale comprend les sujets ayant reçu une «*dispensation*» de digoxine \geq 0,125 mg par jour et de furosémide \geq 40 mg par jour après le 1^{er} septembre 1991. Il s'agit de la première «*dispensation*» à apparaître après le 1^{er} septembre 1991 qui constitue la date index. Après la date index, on recherchait la première «*dispensation*» d'IECA. Les sujets de la cohorte initiale ont pu avoir déjà reçu une telle «*dispensation*» de digoxine et furosémide de même qu'un IECA avant la date index (Figure 1)

Figure 1. Critères d'inclusion-cohorte initiale

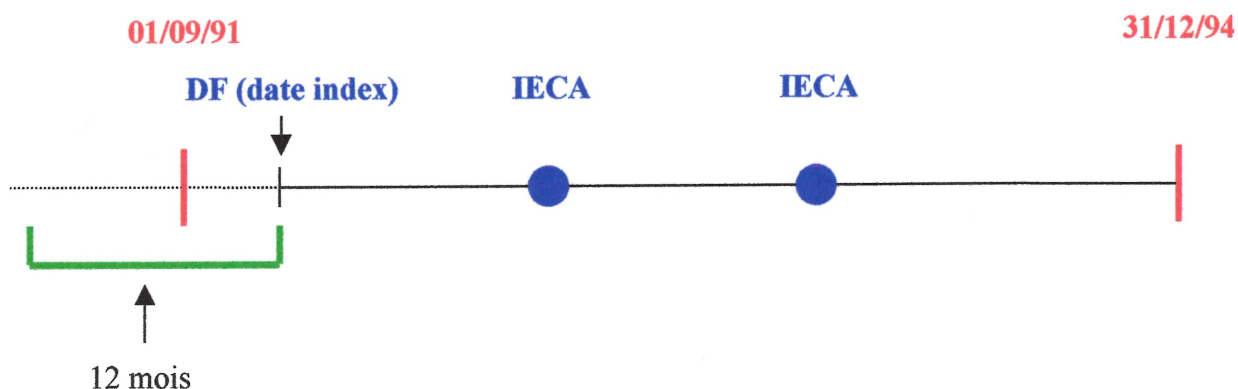


DF : digoxine et furosémide

Quant aux cas incidents d'insuffisance cardiaque, le critère d'inclusion nécessitait que la «*dispensation*» de digoxine et furosémide soit la première et ce, jusqu'à un an précédent

l'entrée dans l'étude. On recherchait alors les nouveaux utilisateurs d'IECA après la date index. Cette « dispensation » d'IECA devait aussi être la première depuis 1 an avant l'entrée dans l'étude (date index). Cette cohorte est donc un sous-groupe de la cohorte initiale (Figure 2). Cette différenciation entre la cohorte initiale et les cas incidents est utilisée pour la première fois. Elle est importante dans l'analyse des données et les résultats différenciés seront discutés plus loin.

Figure 2. Critères d'inclusion- cas incidents



DF : digoxine et furosémide

La cohorte initiale de sujets ($n=3\ 565$) est âgée en moyenne de 79,8 ans et 52,3% des sujets se situent entre 75 et 84 ans (Tableau 1b, page 53). En ce qui concerne les études publiées antérieurement (14-17; 19-21), seule l'étude de Bourassa (14) comprend des sujets âgés de moins de 65 ans (moyenne 62 ans). Une seule de ces études a évalué des sujets dont l'âge moyen était élevé soit de 82 ans (21).

Les femmes constituent 54,7% des sujets ce qui est généralement le cas des études antérieurement publiées (15; 17; 19-21) (Tableau 1b, page 53). Encore ici, seule l'étude de Bourassa (14) montre une forte proportion d'hommes au sein de la cohorte (73,7%). L'étude détaillée dans ce mémoire comporte une proportion plus élevée de femmes par rapport aux hommes. Ceci peut être expliqué par le fait que notre étude a pris des sujets *au hasard* dans toute la population et que l'on retrouve dans la population générale plus de femmes « survivantes » âgées de 65 ans et plus. En effet, les statistiques démographiques canadiennes démontrent que la population des 65 ans et plus comprenait 57,8% de femmes en 1995 (27).

Au sein de la cohorte initiale d'utilisateurs de digoxine et furosémide, la moitié des sujets ont rencontré un spécialiste en cardiologie dans les 6 mois précédant leur entrée dans l'étude. Environ, le tiers des sujets n'ont rencontré aucun spécialiste en médecine interne ou en cardiologie (Tableau 1b, page 53). Une seule publication visant l'étude du profil d'utilisation des IECA chez des sujets âgés dans l'insuffisance cardiaque décrit le niveau de présence de spécialistes en cardiologie au sein de leur cohorte. L'étude de McDermott (20) démontre que 50% des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque étaient rencontrés par un spécialiste en cardiologie comme médecin traitant ou comme médecin consultant. Ainsi, le pourcentage est le même que pour l'étude présentée dans ce mémoire mais se situe dans un contexte différent. Nous avons opté pour des sujets non hospitalisés.

Finalement, on retrouve dans l'étude une différence non significative entre l'incidence cumulative de décès dans la cohorte initiale (19,7%) et celle des cas incidents (16,4%). Elle est inférieure au taux de décès rapporté en insuffisance cardiaque. À noter que notre étude s'est déroulée sur 4 ans. En effet, la survie générale à 5 ans lorsque le diagnostic d'insuffisance cardiaque est porté se situe entre 35 et 40% (28). Elle est de 50% à 1 an en insuffisance cardiaque sévère. Ces dernières données se rapportent généralement aux cas les plus sévères avec dysfonction systolique. Parallèlement, on rapporte jusqu'à 41% de dysfonction diastolique pour tous les cas de défaillance cardiaque clinique chez les sujets de plus de 70 ans (25). La mortalité des patients souffrant d'insuffisance cardiaque diastolique contribuerait peu à la mortalité générale en insuffisance cardiaque (29). Ainsi, il se peut que nos critères d'inclusion basés sur la médication aient contaminé les résultats en y incluant des sujets avec insuffisance cardiaque diastolique, d'où une mortalité retrouvée plus faible que pour une cohorte de défailants cardiaques systoliques seuls.

Tableau 1b. Caractéristiques de base

	Cohorte initiale n=3 565		Cas incidents n=905	
	n	%	n	%
Mortalité		19,7		16,4
<hr/>				
Âge				
65-74	1 027	28,8	319	35,2
75-84	1 864	52,3	378	41,8
85+	674	18,9	208	23,0
Sexe				
Femmes	1 950	54,7	466	51,5
Hommes	1 615	45,3	439	48,5
Type de médecins*				
Cardiologues	1 747	49,0	516	57,0
Internistes	355	10,0	103	11,4
Omnipraticiens	1 317	36,9	265	29,3
Autres	146	4,1	21	2,3

* Type de médecins visités au moins une fois par les sujets

Quant aux taux d'utilisation des IECA, on retrouve 61,7% des sujets de la cohorte initiale qui en utilisent alors qu'ils ont reçu une «*dispensation*» de digoxine et furosémide. Comparativement à cette dernière cohorte, le sous-groupe de cas incidents compte 51,7% de nouveaux utilisateurs d'IECA (Tableau 2, page 55). Cette différence significative entre la cohorte initiale et celle des cas incidents peut être expliquée par l'utilisation d'IECA entre autre dans l'hypertension artérielle puisque les IECA possèdent d'autres indications en plus de l'insuffisance cardiaque (26). Ces autres indications sont plus susceptibles d'apparaître dans la cohorte initiale. L'hypertension artérielle demeure une des plus fréquentes indications d'IECA (4).

Tableau 2. Taux d'utilisation des IECA

	Cohorte initiale n=3 565		Cas incidents n=905	
	%	(IC 95%)	%	(IC 95%)
Taux global	61,7	(60,0-63,3)	51,7	(48,5-55,0)
Âge				
65-74	67,0	(64,1-69,9)	54,9	(49,4-60,3)
75-84	62,3	(60,1-64,5)	52,9	(47,9-57,9)
85+	51,6	(4,9-55,4)	44,7	(38,0-51,5)
Sexe				
Femmes	58,7	(56,5-60,9)	48,9	(44,4-53,5)
Hommes	65,2	(62,9-67,5)	54,7	(50,0-59,3)
Type of médecins				
Cardiologues	69,6	(67,4-71,7)	60,3	(56,0-64,5)
Internistes	64,5	(60,0-69,5)	50,5	(40,8-60,1)
Omnipraticiens	52,1	(49,4-54,8)	38,1	(32,3-44,0)

Dans la cohorte initiale, on retrouve une différence significative d'utilisation des IECA entre les 65-74 ans (67,0%) et les 85 ans et plus (51,6%). Chez les cas incidents, bien que les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs, on peut penser qu'il existe une tendance à utiliser plus fréquemment les IECA chez les 65-74 ans (54,9%) comparativement aux 85 ans et plus (44,7%). De même, certaines études ont démontré une différence par rapport à l'âge dans l'utilisation des IECA en présence d'insuffisance cardiaque (16; 21). L'étude canadienne publiée en 1996 (16) montre en effet une différence significative d'utilisation des IECA dans l'insuffisance cardiaque chez les moins de 70 ans (57%) par rapport aux plus de 70 ans (52%).

Pour des raisons méthodologiques, la régression de Cox établissant les « Rate Ratio » (RR) s'est effectuée avec des catégories d'âge légèrement différentes soient les 65-80 ans, les 80-90 ans et les plus de 90 ans (Tableau 3). Ainsi, pour la cohorte initiale, on note effectivement qu'il y a 27% moins d'utilisation d'IECA chez les plus de 90 ans (RR 0,73 IC 95% 0,62-0,85). L'étude de O'Keeffe S. (21) notait une faible réduction dans l'utilisation des IECA avec l'âge pour un Odd Ratio (OR) de 0,92 (IC 95% 0,89-0,96).

Tableau 3. Analyse de Cox-cohorte initiale

	Taux relatifs (RR)	IC 95%
Âge		
65-80	reference	
80-90	1,04	0,92-1,17
90+	0,73	0,62-0,85
Sexe		
Femmes	reference	
Hommes	1,26	1,13-1,40
Type of médecin		
Omnipraticiens	reference	
Cardiologues	1,58	1,44-1,74
Internistes	1,22	1,06-1,40

Finalement, tel que démontré avec les taux d'utilisation, il n'y a aucune différence significative par rapport à l'âge en régression logistique chez les nouveaux cas d'insuffisance cardiaque (Tableau 4, page 57).

Tableau 4. Analyse de Cox-cas incidents

	Taux relatifs (RR)	IC 95%
Âge		
65-90	reference	
90+	0,69	0,47-1,01
Sexe	NS	
Type of médecins		
Omnipraticiens	reference	
Cardiologues	1,76	1,44-2,21
Internistes	1,10	0,78-1,56

Les résultats quant à l'âge des sujets concordent avec certaines des données antérieures. Ceci peut être expliqué par le fait que certains médecins sont réticents à prescrire des IECA chez la personne très âgée par crainte des effets secondaires tels l'hypotension artérielle et l'insuffisance rénale. On parle entre autre d'hypotension orthostatique et de maladie rénovasculaire pouvant être présentes au préalable et nuire à l'innocuité des IECA. Dans une étude vérifiant l'incidence d'effets secondaires chez 11 710 sujets hypertendus âgés de 18 à 97 ans sous enalapril, on rapportait moins de 2% d'effets secondaires sérieux (30). De plus, on rapporte environ 6% d'arrêt de médication chez des sujets hypertendus sous périndopril ou trandolapril (31; 32). Dans l'étude *CONSENSUS* en insuffisance cardiaque, c'est 12% d'arrêt de médication en raison d'effets secondaires. L'étude *SOLVD* en insuffisance cardiaque symptomatique (11) n'a pas produit de résultats quant au taux d'arrêt de médication pour effets secondaires mais la deuxième partie de l'étude *SOLVD* pour sujets asymptomatiques de leur insuffisance cardiaque rapportait 8% d'arrêt sous énalapril (33). Puis, l'étude *ELITE* publiait récemment le plus haut taux d'effets secondaires ayant nécessité l'arrêt de la médication soit 21% sous captopril (34). L'âge moyen des sujets le plus élevé et donc le plus près de

celui de notre étude fut retrouvé dans l'étude *ELITE* et se situait à 74 ans. Ainsi, il existe peu de données concernant la tolérance des IECA chez la personne âgée telle que retrouvée dans notre étude. De plus, les preuves scientifiques des bienfaits des IECA par rapport au placebo dans le grand âge sont plutôt inexistantes. Lors d'un sondage effectué auprès de médecins britanniques, 78% d'entre eux utiliseraient un IECA dans l'insuffisance cardiaque modérée (35), niveau de sévérité le plus prévalent chez les insuffisants cardiaques (11). Ainsi, les craintes des effets secondaires ne sont pas étendues mais sont certainement bien présentes et justifiées au sein de la communauté médicale (36). Un dernier élément pour expliquer la différence d'utilisation des IECA avec l'âge est la problématique de polypharmacie qui devient de plus en plus importante avec l'âge. On remarque que les personnes âgées en moyenne de 83 ans et vivant à domicile prennent approximativement 5,3 médicaments sur une base régulière (37). Il peut alors être difficile d'ajouter une médication alors que la fidélité au traitement est parfois incertaine.

Dans la cohorte initiale, on notait une utilisation significativement plus importante d'IECA chez les hommes que chez les femmes avec 26% plus de chances qu'un homme reçoive un IECA que la femme (RR 1,26 IC 95% 1,13-1,40) (Tableau 3, page 56). Pour les cas incidents d'insuffisance cardiaque, il s'agit plutôt d'une tendance à une utilisation accrue en faveur des hommes (tableau 4, page 57).

L'étude canadienne de 1996 (16) a elle aussi montré une utilisation accrue des IECA dans l'insuffisance cardiaque en faveur des hommes (56% versus 50%). Il est encore

difficile d'expliquer les raisons motivant cette différence d'utilisation. D'ailleurs, dans l'état des connaissances actuelles, on ne peut pas affirmer que les femmes tolèrent moins bien les IECA que les hommes ou qu'elles en ont moins de bénéfices en regard de la morbidité et de la mortalité reliées à leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque.

Finalement, on observe que le taux d'utilisation des IECA est significativement plus élevé lorsque les sujets visitent un spécialiste en cardiologie. En effet, on remarque chez les sujets visitant un cardiologue près de 70% d'utilisation des IECA pour la cohorte initiale et 60% pour les nouveaux cas d'insuffisance cardiaque (Tableau 2, page 55). En régression logistique, il s'agit des résultats les plus significatifs soient près de 60 à 80% plus de chances de recevoir un IECA lors d'une visite en cardiologie (RR de 1,58 pour la cohorte initiale et 1,76 pour les cas incidents) (Tableaux 3 et 4, pages 56-57). De plus, pour les nouveaux cas d'insuffisance cardiaque, l'étude ne montre pas de différence significative d'utilisation entre spécialistes en cardiologie et en médecine interne puis entre spécialistes en médecine interne et omnipraticiens.

Publiée en 1997, l'étude de Reis (18) a démontré une utilisation accrue d'IECA en pré-hospitalier parmi les sujets suivis en cardiologie. On remarque que les doses d'IECA ont tendance à être optimales lorsque les sujets ont rencontré un cardiologue (18; 20). Ceci n'a toutefois pu être vérifié au cours de l'étude que nous rapportons. On pourrait attribuer cette différence de pratique médicale entre spécialistes en cardiologie et omnipraticiens par le fait que les cardiologues, étant donné leur type de spécialité, sont plus fréquemment confrontés à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Il se peut

que les cas les plus sévères soient plus fréquemment évalués par les cardiologues. Ces derniers seraient plus enclins à appliquer les recommandations avec assiduité, d'où un taux d'utilisation des IECA plus élevé parmi les sujets ayant visité un spécialiste en cardiologie.

La cohorte de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque fut particulièrement intéressante à étudier en ce qui concerne l'analyse du temps entre la première «*dispensation*» de digoxine et furosémide (date index) puis la première «*dispensation*» d'IECA. En effet, près de 80% des sujets ont reçu la première prescription d'IECA durant les trois mois suivant leur entrée dans l'étude. Ce résultat fait donc état de la rapidité des médecins à suivre les recommandations reconnues lorsqu'un IECA est envisagé. Ceci est donc souhaitable et doit être maintenu.

À savoir si ces nouveaux utilisateurs d'IECA tendent à conserver cette médication à long terme, une courbe de survie de type Kaplan Meier fut modélisée. Notre hypothèse était que la fidélité au traitement diminuait de façon significative avec le temps. En effet, 67% des sujets utilisent encore des IECA un an après la première «*dispensation*» et ce pourcentage diminue à 55% à 2 ans. Ici, un pourcentage réduit peut signifier qu'un médecin a cessé la médication (en terme de prescription) ou qu'un patient a cessé de lui-même d'aller chercher en pharmacie sa médication (en terme de «*dispensation*»). De plus, ce pourcentage ne permet pas exactement de juger de la fidélité au traitement puisqu'un sujet peut recevoir une «*dispensation*» de médicaments et décider de ne pas les prendre. Ainsi, l'étude de la fidélité au traitement est donc complexe lorsqu'il s'agit

d'utiliser des bases de données informatisées comme celle de la RAMQ. On doit nécessairement en connaître les limites telles que présentées ici.

Finalement, sur une base plus globale, l'évolution des taux d'utilisation en fonction des années suivant l'étude *SOLVD* publiée en 1991 (11) a été vérifiée. Sur les 4 années de l'étude contenue dans ce mémoire soient de 1991 à 1994 inclusivement, il n'y a pas eu de changements significatifs dans l'utilisation des IECA en insuffisance cardiaque. Ce résultat peut tenir du fait que l'imprégnation de la pratique médicale en ce qui concerne le suivi des recommandations peut mettre plus de 4 ans à survenir. On sait avec cette étude qu'il n'y a pas eu d'amélioration dans les taux de «*dispensations*» d'IECA sur 4 ans et on ne peut rien assumer par rapport aux dernières années. Cela nécessiterait que cette même étude soit complétée pour 1995-1999.

En conclusion, il est difficile de déterminer le taux optimal d'utilisation des IECA chez les personnes âgées principalement celles très âgées. En l'absence d'étude contrôlée avec placebo, les bénéfices exacts des IECA tant au niveau de la morbidité que de la mortalité en insuffisance cardiaque sont encore méconnus dans cette population. Extrapoler les données actuelles à la population très âgée peut être indiqué en autant que les risques de la médication soient bien connus et contrôlés. En effet, les personnes âgées sont plus à risque d'être sensibles aux effets secondaires des IECA par une prévalence accrue de plusieurs facteurs de comorbidité avec l'âge. Ceci étant dit, les taux d'utilisation rencontrés lors de la présente étude sont probablement sous-optimaux car ils sont de l'ordre de 50-60%. Fondé sur l'étude *ELITE* (34), il est permis de penser

que le taux optimal d'utilisation des IECA en insuffisance cardiaque chez la personne âgée se situe environ à 80%.

Avant de promouvoir et d'adhérer à ce taux optimal d'utilisation, il est nécessaire que les effets bénéfiques de cette médication soient bien établis chez la personne très âgée. Avec une médication préventive, on visera principalement la réduction de la morbidité soit une amélioration de la symptomatologie clinique et une réduction des hospitalisations. Chez la personne âgée, il est souvent plus souhaitable de penser en fonction de leur qualité de vie.

La recherche clinique doit se poursuivre en regard de la population âgée. Par la suite, si des bénéfices sont confirmés, les résultats doivent être divulgués et l'enseignement doit cibler les médecins oeuvrant auprès de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Le lien entre la recherche clinique et la mise en place de guides de pratique clinique pratiques cliniques reconnus doit être plus efficient dans l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE (Chapitres 1 et 3)

1. Canadian Medical Association. Directory of Canadian clinical practice guidelines. 1994. Ottawa, The association.
2. Weingarten S. Practice Guidelines and Prediction Rules Should Be Subject to Careful Clinical Testing. *JAMA* 277(24), 1977-1978. 1997.
3. Worrall G, Chaulk P, and Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 156(12), 1705-1712. 1997.
4. Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine* 157, 2413-2446. 1997.
5. Emslie C, Grimshaw J, and Templeton A. Do clinical guidelines improve general practice management and referral of infertiles couples? *British Medical Journal* (306), 1728-1731. 1993.
6. Guterman SJ and VanRooyan MJ. Cost-effective medicine: the financial impact that practice guidelines have on outpatient hospital charges in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 16(2), 215-219. 1997.
7. Granata AV and Hillman AL. Competing Practice Guidelines: Using Cost-Effectiveness Analysis To Make Optimal Decisions. *Annals of Internal Medicine* 128(1), 56-63. 1998.
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 316(23), 1429-1435. 1987.
9. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat g, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes V, Carson P, Cintron G, Shabetai R, and Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325(5), 303-310. 1991.
10. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, and Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 314(24), 1547-1552. 1986.

11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325(5), 293-302. 1991.
12. Flowers N. Buts du traitement et stratégies thérapeutiques actuelles. *Canadian Journal of Cardiology* 6(Suppl C), 8C-11C. 1990.
13. Johnstone DE, Abdulla A, O Arnold M, Bernstein V, Bourassa M, Brophy J, Davies R, Gardner M, Hoeschen R, Mickleborough L, Moe G, Montague T, Paquet M, Rouleau JL, and Yusuf S. Diagnosis and management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology* 10(6), 613-631. 1994.
14. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, Johnstone DE, and Yusuf S. Natural History and Patterns of Current Practice in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 22(4supplement A), 14A-19A. 1993.
15. Hendry J. Congestive Heart Failure with Sinus Rhythm. *Canadian Family Physician* 39, 2541-2545. 1993.
16. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality Risk and Patterns of Practice in 4 606 Acute Care Patients With Congestive Heart Failure. *Archives of Internal Medicine* 156, 1669-1673. 1996.
17. Mair FS, Crowley TS, and Bundred PE. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. *British Journal of General Practice* 46, 77-79. 1996.
18. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, McNamara DM, Zell KA, Detre KM, and Feldman AM. Treatment of Patients Admitted to the Hospital With Congestive Heart Failure: Specialty-related Disparities in Practice Patterns and Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 30(3), 733-738. 1997.
19. Krumholz HM, Wang Y, Parent EM, Mockalis J, Petrillo M, and Radford MJ. Quality of Care for Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *Archives of Internal Medicine* 157, 2242-2247. 1997.
20. McDermott MM, Lee P, Mehta S, and Gheorghiade M. Patterns of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Prescriptions, Educational Interventions, and Outcomes among Hospitalized Patients with Heart Failure. *Clinical Cardiology* 21, 261-268. 1998.
21. O'Keefe S, Harvey G, and Lye M. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in elderly patients with heart failure. *Age and Ageing* 27, 297-301. 1998.

22. Kramer MS. Life-Table (Survival) Analysis. A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers. *Clinical Epidemiology and Biostatistics*, 236-253. 1988. Springer-Verlag.
23. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, and Monette J. The use of prescription claims database in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of Clinical Epidemiology* 48(8), 999-1009. 1995.
24. Gillespie ND, Darbar D, Struthers AD, and McMurdo ME. Heart failure: a diagnostic and therapeutic dilemma in elderly patients. *Age and Ageing* 27, 539-543. 1998.
25. Tresch DD. The Clinical Diagnosis of Heart Failure in Old Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 45(9), 1128-1133. 1997.
26. Todd PA and Goa KL. Focus on Enalapril. Enalapril: A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Use in Hypertension. *Drugs Reprint* 43(3), 346-381. 1992.
27. Un portrait des aînés au Canada. Projet des groupes cibles. Deuxième édition. 1997. Ottawa, Statistique Canada.
28. Kannel WB. Need and prospects for prevention of cardiac failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 49, S3-S9. 1996.
29. Wheeldon NM, Clarkson P, and MacDonald TM. Diastolic heart failure. *European Heart Journal* 15(12), 1689-1697. 1994.
30. Cooper WD, Sheldon D, Brown D, Kimber GR, and Isitt VL. Post-marketing surveillance of enalapril: experience in 11710 hypertensive patients in general practice. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 37, 346-349. 1987.
31. Speirs C, Wagniar F, and Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 46(1), 63-70. 1998.
32. Vaur L, Genes N, Chambrelan F, Dutrey-Dupagne C, Pochoy A, Elkik F, and Rauss A. Risk factors of adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. A propos of 30 072 patients treated by trandalopril. *Thérapie* 52(6), 599-605. 1997.
33. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England Journal of Medicine* 327(10), 685-691. 1992.

34. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, and Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349(9054), 747-752. 1997.
35. Darbar D, Choy AJ, Lang CC, Pringle TH, McMurdo ME, and Struthers AD. Attitudes of physicians in the treatment of congestive heart failure in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 43(8), 943-946. 1995.
36. Cleland JGF. ACE inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: why are they "under-used"? *Journal of human hypertension* 9, 435-442. 1995.
37. Golden AJ, Preston RA, Barnett SD, Llorente M, Hamdan K, and Silverman MA. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 47(8), 948-953. 1999.

REMERCIEMENT

Je remercie particulièrement le Docteur Paul-Eugène Soucy, interniste à l'Hôtel-Dieu de Lévis, pour les nombreux remplacements et son soutien au cours de la rédaction de ce mémoire.

