



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Sarah BITAR**

Évaluation, en conditions de pratique courante, de l'application et de l'efficacité des recommandations européennes dans la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque : analyses de la cohorte EPICAL2

Le 18 Décembre 2020

Membres du jury :

Rapporteurs :	Monsieur François ROUBILLE	PU-PH, CHU de Montpellier
	Madame Christine BINQUET	PU-PH, CIC-EC Inserm CIC1432, Université de Bourgogne Franche –Comté
Examineurs :	Madame Nathalie THILLY	PU-PH, EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy, Directrice
	Madame Nelly AGRINIER	PU-PH, EA 4360 APEMAC Université de Lorraine, Nancy, Co-directrice de thèse

EA 4360 APEMAC « Adaptation, mesure et évaluation en santé. Approches interdisciplinaires » Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, 9 avenue de la Forêt de Haye, CS 50184, 54505, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail de thèse à tous ceux qui me sont chers,

À l'âme de mon très cher père,

Disparu trop tôt,

Qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

De là-haut, j'espère que tu sois fière de moi.

À ma mère,

Source de ma force,

À qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'elle m'a prodiguée,

Avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'elle a consentis à mon égard.

À mes sœurs et frère,

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables

Moments, pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,

Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

À mes enfants, Karim et Rawad,

Merci d'être ma source de bonheur, de me donner l'envie de me lever,

De travailler tous les jours et d'occuper mes

Journées. Vous êtes adorables, je vous aime.

À Mouammar, mon époux chéri,

Je lui témoigne ma reconnaissance pour son soutien permanent,

Pour sa patience et sa compréhension,

Je le remercie d'avoir toujours su être là et d'avoir été d'un très grand appui moral et affectif.

À toi mon LIBAN,

À toi qui m'as fait grandir,

À toi qui m'as montré que la vie n'était pas rose,

Je t'écris cette dédicace avec le cœur serré,

Je l'écris avec une profonde tristesse et les larmes aux yeux.

Devant toutes ces douloureuses épreuves,

Je pense à cette phrase de Gibran Khalil Gibran

« Nul ne peut atteindre l'aube sans passer par le chemin de nuit »,

Je ne peux qu'espérer que demain tu te lèveras comme tu l'as toujours fait.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier infiniment ma directrice de thèse, Madame le Professeur **Nathalie Thilly**, pour la confiance qu'elle m'avait accordée pour mener ce travail de recherche et pour m'avoir guidé tout au long de ces trois années. C'est en travaillant à ses côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.

Je tiens à remercier également ma co-directrice de thèse, Madame le Professeur **Nelly Agrinier**, pour sa confiance, son aide constante, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'elle m'avait prodigués. Je la remercie pour les opportunités qu'elle me donne pour mon avenir, je lui en suis très reconnaissante.

Je souhaiterais également remercier les membres du jury pour m'avoir fait l'honneur de lire, d'analyser et de juger ce travail de thèse.

Je voudrais adresser ma reconnaissance à Monsieur le Professeur **Francis Guillemain**, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche où j'ai pu accomplir ce travail avec beaucoup de plaisir et de satisfaction.

Je remercie également tous les doctorants et les autres membres du CIC-EC et de l'Ecole de Santé Publique, notamment ceux avec qui j'ai eu l'occasion de travailler et les autres simplement pour les bons moments partagés.

Un grand merci à mon amie **Chaima** pour toutes nos discussions et ces bons moments passés ensemble. J'espère que cette année soit la bonne pour toi et que tu seras la suivante à rédiger des remerciements, tu le mérites.

Un grand merci à mon amie **Yosra** pour ta présence et ton support constant et inconditionnel.

Un très grand merci également au *Lunch group*, mes amis **Kamil et Nancy**, qui sont rapidement devenus frère et sœur, pour leur soutien, leur écoute, et tous les moments de détente que nous avons partagés durant ces trois années.

Sommaire

Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des abréviations	10
Valorisations scientifiques	12
Articles publiés	12
Article soumis	12
Communications	12
INTRODUCTION	14
Chapitre I : L'insuffisance cardiaque	19
1. Définition	20
2. Différentes formes d'insuffisance cardiaque	22
2.1. Selon la gravité des symptômes	22
2.2. Selon le caractère chronique ou aigu	24
2.3. Selon la fraction d'éjection du ventricule gauche	25
2.4. Selon le ventricule atteint	26
3. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque : Incidence et prévalence	27
3.1. Incidence	28
• Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée	32
3.2. Prévalence	33
• Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée	37
4. Étiologies et facteurs de risque	39
4.1. Ischémie myocardique	39
4.2. Hypertension artérielle	40
4.3. Cardiopathies rhumatismales et valvulaires	41
4.4. Cardiomyopathies	42
4.5. Diabète et obésité	42
4.6. Autres facteurs de risque	43
4.7. Facteurs de risque selon le syndrome : insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée	44
5. Pronostic de l'insuffisance cardiaque	46
5.1. Hospitalisations	46
• Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée	51
5.2. Mortalité	51
• Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée	55
5.3. Facteurs pronostiques dans l'insuffisance cardiaque	55
6. Qualité de vie liée à la santé	58
7. Considérations médico-économiques	60
Chapitre II : Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque	62

1. Cibles thérapeutiques : Rappels sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	64
1.1. Mécanismes en cause de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite	65
1.2. Les mécanismes compensateurs	65
1.3. Dérèglement neuro-hormonal	66
• Système adrénergique	66
• Système rénine-angiotensine-aldostérone	67
• Système des peptides natriurétiques	67
• Autres systèmes neuro-hormonaux	67
1.4. Mécanismes en cause de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	68
2. Évolution de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque	69
3. Thérapeutiques actuelles dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite	76
3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	76
3.2. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	83
3.3. Les bêta-bloquants	87
3.4. Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ou antagonistes de l'aldostérone	91
3.5. Les diurétiques	95
3.6. L'ivabradine, bloqueur du canal If	95
3.7. Les antagonistes de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine	96
3.8. Les digitaliques	97
4. Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	99
4.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	100
4.2. Les bêta-bloquants	101
4.3. Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	102
5. Problématique : Traitement de l'insuffisance cardiaque en pratique clinique	104
6. Présentation de l'étude princeps : la cohorte EPICAL2	111
6.1. Population, recrutement et critères d'inclusion	111
6.2. Données recueillies lors de l'hospitalisation d'inclusion	113
6.3. Données recueillies lors du suivi	114
Chapitre III : Résultats	116
Article 1 : Adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur un suivi de 36 mois, après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.	117
1.1. Contexte et présentation	117
1.2. Principaux résultats	131
1.3. Conclusion	137
Article 2 : L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme : cohorte EPICAL2 suivie sur 36 mois	138
2.1. Contexte et présentation	138
2.2. Principaux résultats	151
2.3. Conclusion	154
Article 3 : Impact pronostic des trajectoires médicamenteuses sur la mortalité à trois ans dans l'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection préservée : résultats de l'étude de cohorte EPICAL2	155
3.1. Contexte et présentation	155
3.2. Principaux résultats	195

3.3. Conclusion	196
Chapitre IV : Discussion générale	197
1. Synthèse des résultats	198
1.1. Article 1 : Adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur un suivi de 36 mois, après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque	198
1.2. Article 2 : L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme	200
1.3. Article 3 : Impact pronostic des trajectoires médicamenteuses sur la mortalité à trois ans dans l'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection préservée	202
2. Forces et limites du travail	204
2.1. Forces	204
2.2. Limites	205
• En lien avec les données disponibles	205
• En lien avec la stratégie d'analyse statistique	207
3. Perspectives	208
3.1. En termes de santé publique et de prise en charge thérapeutique	208
3.2. En termes de pistes de recherche	210
• Utilisation des modèles structuraux marginaux	210
• Vers un changement de stratégie de sélection des patients pour les futurs essais cliniques concernant l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	211
Conclusion	213
Références	214

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de la Framingham Heart Study pour définir l'insuffisance cardiaque	21
Tableau 2 : Incidence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature	30
Tableau 3 : Prévalence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature	35
Tableau 4 : Proportion de cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée parmi les insuffisances cardiaques	38
Tableau 5 : Évolution des recommandations de la ESC concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque entre 1997 et 2016	73
Tableau 6: Essais cliniques évaluant l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.	79
Tableau 7 : Essais cliniques évaluant l'effet des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.	85
Tableau 8: Essais cliniques évaluant l'effet des bêtabloquants dans insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.	89
Tableau 9 : Essais cliniques évaluant l'effet des antagonistes du récepteur de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.	93
Tableau 10: Taux de prescriptions des principales classes thérapeutiques recommandés dans l'IC	108
Tableau 11: Comparaisons des caractéristiques des patients inclus et non-inclus	133
Tableau 12. Impact pronostique de l'adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de l'ESC sur la survie à 3 ans chez les patients atteints d'ICFER survivants à 24 mois de suivi.	153

Liste des figures

Figure 1 : Taux standardisés régionaux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, en 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)	49
Figure 2 : Évolution du taux standardisé sur l'âge de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2002 à 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)	50
Figure 3 : Évolution du taux de mortalité standardisé sur l'âge pour insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2002 à 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)	54
Figure 4 : Arbre de la classification (dendrogramme) de la classification hiérarchique ascendante	134
Figure 5 : Représentation des sauts d'inertie du dendrogramme de la classification hiérarchique ascendante	135
Figure 6 : Clusters des trajectoires des prescriptions médicamenteuses des patients ICFER non inclus dans les analyses	136

Liste des abréviations

ACC: American College of Cardiology

AHA : American Heart Association

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ARM : Antagonistes des Récepteurs des Minéralocorticoïdes

BB : Béta Bloquants

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

BIC : Bayesian Information Criterion

CIM : Classification Internationale des Maladies

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EPICAL 2 : Epidémiologie et Pronostic de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë en Lorraine

ESC : Société Européenne de Cardiologie

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GBTM: Group-Based Trajectory Modeling

HR: Hazard Ratio

HTA : Hyper Tension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

ICFEI : Insuffisance Cardiaque avec Fraction d'Ejection Intermédiaire

ICFEP : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Préservée

ICFER : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Ejection Réduite

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine

IM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

NYHA : New York Heart Association

RNIPP : Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques

SHR: Sub distribution Hazard Ratio

Valorisations scientifiques

Articles publiés

- ***Bitar S***, Agrinier N, Alla F, Rossignol P, Mebazaa A, Thilly N. Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: Results from the EPICAL2 cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Jul 24.
- ***Bitar S***, Thilly N, Agrinier N. Sustained adherence to ESC guideline-recommended medications is associated with lower long-term mortality in heart failure and reduced ejection fraction: Insights from the EPICAL2 cohort. *J Clin Pharm Ther.* 2020 May 27.

Article soumis

- ***Bitar S***, Thilly N, Agrinier N. Prognostic association of medications trajectories with three-year mortality in heart failure and preserved ejection fraction: findings from the EPICAL2 cohort study. *European journal of preventive cardiology.*

Communications

- ***Bitar S*** et al, Adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de la société européenne de cardiologie, après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque : résultats de la cohorte Epical2 (EPICLIN 2019/26ième journées des statisticiens des CLCC, 2019, Toulouse).
- ***Bitar S*** et al Déterminants de la non-adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque : cohorte EPICAL2 suivie

sur 36 mois (Rencontres scientifiques du réseau doctoral en santé publique de l'EHESP, 2019, Paris).

- ***Bitar S*** et al, L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme : cohorte EPICAL2 suivie sur 36mois (Rencontres scientifiques du réseau doctoral en santé publique de l'EHESP, 2020, Marseille).
- Bitar S et al, L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme : cohorte EPICAL2 suivie sur 36mois (e-conférence EPICLIN 2019/27ième journées des statisticiens des CLCC, 2020).

INTRODUCTION

La transition épidémiologique du dernier siècle a radicalement changé les causes dominantes de mortalité dans les pays, les maladies infectieuses disparaissant progressivement au profit des maladies chroniques notamment cardiovasculaires, métaboliques, cancéreuses ou rhumatismales. Selon le Commissaire européen chargé de la santé, les maladies chroniques sont devenues la principale cause de mortalité avec 86 % des décès attribuables à ces maladies dans l'Union Européenne (1). Dans le but d'améliorer l'espérance de vie des patients atteints de maladies chroniques, des traitements médicamenteux efficaces ont été mis au point et évalués, notamment en termes de mortalité et de morbidité dans des grands essais cliniques permettant la « médecine fondée sur les preuves ». Sur la base de ces preuves, des recommandations de bonne pratique ou « guidelines » ont été élaborées et largement diffusés par les sociétés Savantes comme par exemple la Société Européenne de Cardiologie (ESC).

Bien que dans un monde idéal, l'application de ces recommandations devrait permettre une prévention efficace des complications des maladies chroniques et en conséquence une amélioration de l'espérance de vie, nombreux obstacles à l'efficacité des soins sont apparus. Effectivement, l'effet des traitements observé et rapporté dans les essais cliniques, en conditions expérimentales, s'écarte considérablement de leur effet observé en conditions de pratique courante et plusieurs éléments peuvent expliquer cet écart : un défaut de

prescription de la part des médecins, un défaut d'observance médicamenteuse du patient en conditions réelles, un manque de représentativité des patients inclus dans les essais cliniques par rapport aux patients de la population générale, mais aussi les biais inhérents aux études observationnelles, au premier rang desquels le biais d'indication.

Dans l'insuffisance cardiaque (IC), un syndrome dont la fréquence augmente avec le vieillissement de la population, qui reste grave, et pour lequel il existe des traitements efficaces, cet écart entre les résultats des essais cliniques de phase III et des études observationnelles évaluatives de phase IV est également observé.

Les résultats des essais cliniques conduits dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) (<40%) soulignent les effets bénéfiques et ont conduit à recommander (2) la bithérapie associant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bêtabloquants (BB), et la trithérapie impliquant l'ajout des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) chez les patients avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$, qui demeurent symptomatiques malgré une bithérapie prescrite aux doses maximales recommandées.

Néanmoins, de nombreuses études observationnelles rapportent que la mise en œuvre de ces recommandations dans la pratique clinique reste toujours sous-optimale(3–5). Ces études se basent principalement sur la description des taux de prescriptions des médicaments recommandés dans l'ensemble de l'échantillon à un moment donné du suivi des patients et la question de l'évolution de ces prescriptions au cours du temps reste insuffisamment explorée.

D'ailleurs, comparés aux patients hautement sélectionnés inclus dans les essais cliniques, les patients atteints d'ICFER dans la pratique courante sont des patients généralement plus âgés, avec plusieurs comorbidités, présentant des stades plus graves et plus sévères du syndrome dont l'évolution est souvent émaillée de décompensations cardiaques (6). Ces différents éléments, ajoutés au fait que l'IC présente également une forme à fraction d'éjection préservée, suggèrent que la population des patients atteints d'IC est hétérogène et que l'application des recommandations varie probablement au cours du temps, selon l'état clinique des patients. Dans ce contexte, l'identification de typologies distinctes de schémas thérapeutiques au cours du temps et la détermination des caractéristiques des patients associés à ces typologies aiderait les cliniciens à orienter les stratégies de traitement plus finement et ainsi à optimiser la prise en charge des patients.

D'autre part, bien que l'efficacité de l'adhésion à ces recommandations à un temps donné en termes de réduction des hospitalisations et de la mortalité a été démontrée dans plusieurs études (3,7,8), l'impact du maintien constant ou de l'interruption de médicaments recommandés au cours du temps reste toujours inconnu. Dans ce contexte, les cohortes longitudinales, en permettant un suivi en de multiples temps de suivi d'une population non sélectionnée sur de plus ou moins longues périodes, offrent une opportunité unique pour répondre à ces questions.

Dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (c'est-à-dire avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche >50%) (ICFEP), malgré des résultats d'essais randomisés encore peu probants sur l'efficacité de ces médicaments, de nombreuses études suggèrent que les IEC, BB et ARM sont couramment prescrits (9,10), reflétant probablement le

traitement des comorbidités cardiovasculaires, telles que l'hypertension, les arythmies ou les maladies coronaires. Par ailleurs, les preuves de leur association avec une meilleure survie dans des cohortes de patients non sélectionnés atteints d'ICFEP s'accumulent (11,12). Néanmoins, les schémas thérapeutiques selon lequel ces médicaments sont prescrits par les médecins dans la pratique courante (trithérapie, bithérapie ou même monothérapie), et leur évolution au cours du temps n'ont pas été explorés. Pourtant, l'identification des schémas thérapeutiques les plus prometteurs et l'évaluation de leur effet potentiel est d'une importance majeure pour guider les choix du clinicien en attendant l'identification formelle de médicaments efficaces.

Ainsi, ce travail de thèse explore la prise en charge médicamenteuse de l'IC sur trois ans de suivi dans la pratique clinique courante à partir des données observationnelles longitudinales. Dans un premier chapitre, nous reprenons les principaux éléments nosologiques et étiologiques de l'IC, ainsi que les résultats des principales études épidémiologiques et pronostiques de cette maladie. Dans le deuxième chapitre, nous détaillons les cibles thérapeutiques et la prise en charge médicamenteuse de l'IC. Enfin, dans un dernier chapitre, nous présentons les résultats de nos travaux qui se déclinent autour de trois objectifs :

1. Identifier les typologies de prescriptions médicamenteuses chez les patients atteints d'ICFER et décrire leur évolution sur trois ans de suivi après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. A travers ce travail, nous avons évalué l'adhésion des médecins aux recommandations de l'ESC et identifié les caractéristiques des patients associées à la non-adhésion.

2. Évaluer l'effet à long terme du maintien de l'adhésion des médecins aux recommandations médicamenteuses de l'ESC sur la mortalité globale et cardiovasculaire pendant trois ans, chez les patients atteints d'ICFER.
3. Évaluer l'effet des combinaisons d'IEC, BB, et d'ARM prescrits par les médecins en pratique clinique, en tenant compte de leurs variations dans le temps, sur la mortalité globale et cardiovasculaire pendant trois ans chez les patients atteints d'ICFEP.

Chapitre I : L'insuffisance cardiaque

1. Définition

La définition habituellement retenue pour résumer l'insuffisance cardiaque (IC) est celle donnée par E. Braunwald (13): incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes, dans les conditions de remplissage ventriculaire normales. Cette définition recouvre des étiologies, des mécanismes physiopathologiques, des expressions cliniques diverses qui se traduisent par une augmentation du remplissage ventriculaire gauche et/ou une réduction du volume d'éjection systolique. L'accroissement du remplissage ventriculaire gauche est responsable de l'apparition de signes « d'insuffisance cardiaque congestive », tandis que l'éventuelle diminution du débit cardiaque est responsable de l'apparition de signes « d'insuffisance circulatoire systémique ».

Selon les dernières recommandations de l'ESC, le diagnostic d'IC repose sur l'association de trois critères, dont les deux premiers sont indispensables (2):

- Présence de symptômes cliniques d'IC tels la dyspnée, la toux, et la fatigue, qui peuvent être accompagnés des signes cliniques de turgescence jugulaire, de crépitements pulmonaires, d'augmentation de la fréquence cardiaque et d'une rétention hydrosodée qui se traduit par des œdèmes pulmonaires et/ou périphériques.
- Mise en évidence objective (généralement sur des arguments échographiques) d'une anomalie cardiaque d'ordre structurel ou fonctionnel (systolique et/ou diastolique) au repos.
- En cas de doute, une réponse favorable au traitement (amélioration rapide des symptômes sous diurétiques).

Une des définitions les plus utilisées en recherche épidémiologique de l'IC est celle proposée par McKee, à partir de l'étude de cohorte populationnelle de Framingham (14). Elle repose sur la présence d'au moins deux critères majeurs ou la présence d'un critère majeur et d'au moins deux critères mineurs (Tableau 1).

Tableau 1 : Critères de la Framingham Heart Study pour définir l'insuffisance cardiaque

Critères majeurs	Critères mineurs
Dyspnée paroxystique nocturne ou orthopnée	Œdèmes des chevilles
Turgescence jugulaire	Toux nocturne
Râles pulmonaires	Dyspnée à l'effort
Cardiomégalie	Hépatomégalie
Œdème aigu du poumon	Epanchement pleural
Gallop B3	Diminution de la capacité vitale d' $\frac{1}{3}$ par rapport au maximum
Pression veineuse > 16 cm eau	Tachycardie \geq 120 bpm
Temps de circulation \geq 25 secondes	
Perte de poids \geq 5 kg dans les 5 jours suivant l'instauration du traitement (Critère majeur ou mineur)	

2. Différentes formes d'insuffisance cardiaque

2.1. Selon la gravité des symptômes

Pour suivre l'évolution de ce syndrome chez les patients ou pour pouvoir comparer les patients entre eux, de nombreuses classifications ont été proposées pour évaluer le degré d'incapacité fonctionnelle dans l'IC. En ce sens, la classification de la New York Heart Association (NYHA) est traditionnellement la plus utilisée pour classer la gravité de l'IC et indiquer le pronostic. Cette classification est également essentielle pour guider la prise en charge des patients (15). En fonction de la gravité des symptômes et de la diminution de l'activité physique, on différencie quatre stades :

- stade I : aucune limitation de l'activité physique, les symptômes tels que la dyspnée, la fatigue ou les palpitations sont absents lors d'une activité physique ordinaire. Les patients sont porteurs d'une dysfonction du ventricule gauche détectable par échocardiographie, sans IC proprement dite.
- stade II : légère limitation de l'activité physique. Une dyspnée, une fatigue ou des palpitations excessives sont présentes lors d'une activité physique ordinaire, tandis que le patient ne ressent aucun symptôme au repos.
- stade III : limitation marquée de l'activité physique. Le patient est toujours sans symptôme au repos, mais une activité physique inférieure à la normale entraîne une dyspnée, une fatigue ou des palpitations excessives.

- stade IV : impossibilité d'avoir une activité physique même minime sans symptôme d'IC, ou symptômes d'IC au repos.

Plus récente, la classification développée conjointement par l'*American College of Cardiology* (ACC) et par l'*American Heart Association* (AHA) (16) tient compte de la détection et de la prévention de l'IC. Cette classification reconnaît que l'IC est largement évitable (par le contrôle de la pression artérielle et d'autres facteurs de risque), qu'elle est généralement précédée d'anomalies cardiovasculaires structurelles et fonctionnelles qui commencent bien avant le début des symptômes d'IC, et se poursuivent jusqu'au décès. Elle est basée sur un modèle linéaire d'évolution, et précise 4 stades de gravité en fonction de la structure et des dommages induits sur le muscle cardiaque :

- Le stade A comprend des patients avec un risque élevé de développer une IC mais ne présentant aucune anomalie structurelle ou fonctionnelle ni aucun symptôme d'IC ;
- Le stade B comprend des patients avec une atteinte du myocarde et une probabilité élevée de développer une IC mais sans signe ni symptôme d'IC;
- Le stade C comprend les patients présentant une IC symptomatique associée à une maladie cardiaque structurelle sous-jacente ;
- Le stade D correspond aux patients atteints d'IC en fin d'évolution, réfractaire (symptômes persistants au repos malgré un traitement maximal).

Bien que cette classification souligne l'importance de reconnaître les patients à haut risque de développer une IC et de traiter les principaux facteurs de risque de la maladie, certains auteurs (17) soulignent que cette catégorisation, surtout le stade A, est injustifiée, étant donné que les critères exigés dans la définition de l'IC (c'est-à-dire la dysfonction ventriculaire et les symptômes qui l'accompagnent) ne sont pas remplis.

2.2. Selon le caractère chronique ou aigu

Le terme IC est généralement utilisé pour désigner les patients atteints d'IC chronique établie, dont les symptômes peuvent être classés selon la classification NYHA. En revanche, l'IC aiguë est généralement définie comme une apparition rapide de signes et de symptômes nouveaux ou s'aggravant d'IC (18). Ce terme générique comprend les patients présentant pour la première fois des symptômes et signes typiques d'IC (IC *de novo*) ainsi que ceux présentant une aggravation de leur cardiomyopathie préexistante (décompensation cardiaque).

L'IC *de novo* se caractérise par un début soudain de symptômes ou de signes d'IC chez un patient sans antécédents d'IC et de fonction cardiaque auparavant normale. Cet état est généralement précipité par un événement tel que l'apparition d'une arythmie (par exemple fibrillation auriculaire, ou tachycardie ventriculaire) ou d'un syndrome coronarien aigu (19). En revanche, l'IC aiguë est un syndrome clinique beaucoup plus courant chez les patients avec un diagnostic établi d'IC qui développent des signes ou des symptômes croissants de la maladie après une période de stabilité relative, suite à un défaut d'observance, ou à l'aggravation d'une comorbidité, comme par exemple une maladie pulmonaire (20). L'IC aiguë se présente cliniquement sous plusieurs formes (17):

- Œdème pulmonaire aigu secondaire à un dysfonctionnement cardiaque
- Choc cardiogénique, généralement dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, caractérisé par une hypotension, une oligurie et une vasoconstriction périphérique
- Aggravation aiguë (décompensation) de l'ICC.

2.3. Selon la fraction d'éjection du ventricule gauche

Traditionnellement, l'IC était définie comme une altération de la capacité du cœur à pomper suffisamment de sang dans la circulation pendant la systole, ce que l'on appelait une IC systolique. Or, l'IC peut également survenir chez les patients ayant une fonction systolique ventriculaire gauche normale chez lesquels des pressions de remplissage plus élevées sont nécessaires pour obtenir un volume diastolique normal du ventricule gauche, ce que l'on appelait une IC diastolique.

La dysfonction systolique du ventricule gauche est établie par la mesure d'une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 40\%$, alors que la dysfonction diastolique est plus difficile à établir, reposant sur la mise en évidence d'une FEVG normale ou subnormale et en retrouvant des critères en faveur d'une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche (21). Néanmoins, les deux syndromes IC systolique et diastolique ne s'excluent pas mutuellement : chez les patients atteints d'IC avec une fonction systolique ventriculaire gauche altérée, des anomalies diastoliques sont également souvent retrouvées, et une FEVG normale peut être associée à des altérations structurelles et fonctionnelles du myocarde, avec principalement un remodelage concentrique voire une hypertrophie, associées à des anomalies de la fonction diastolique du ventricule. En conséquence, ces deux termes ont été remplacés progressivement par insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) et préservée (ICFEP) (22) (23).

La FEVG est devenue l'élément habituel pour différencier ces deux syndromes, et en conséquence, à partir des années 90, les patients inclus dans les essais cliniques ont été

sélectionnés en fonction de leur FEVG (24). La définition de la plage de « normalité » des FEVG dans l'IC a été longuement débattue. Selon le consensus d'un groupe d'étude européen (25), les critères diagnostiques d'une ICPEP sont les suivants: a) symptômes et signes cliniques d'IC; b) fonction systolique du ventricule gauche normale ou légèrement réduite (FEVG $\geq 50\%$); c) dysfonction diastolique. Les recommandations de l'ACC / AHA 2013 (26) définissent l'ICFER comme un syndrome clinique d'IC avec une FEVG de $\leq 40\%$, l'ICPEP est définie par une FEVG $\geq 50\%$, tandis qu'une FEVG de 41 à 49% est considéré comme une catégorie limite entre les deux classes. Les dernières recommandations de l'ESC 2016 (2) présentent une nouvelle classification comprenant une troisième catégorie d'IC avec fraction d'éjection intermédiaire(ICFEI), définie comme une FEVG comprise entre 40 et 49% qui remplace la «zone grise» ou catégorie limite précédemment désignée. Ce troisième groupe a été créé pour stimuler les études dans cette population de patients en IC qui étaient mal représentés dans les essais cliniques sur l'ICFER et l'ICPEP (2).

À l'heure actuelle, la FEVG est la pierre angulaire pour les décisions concernant le traitement et la prise en charge des patients atteints d'IC. Les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont sélectionnés en fonction de la FEVG, en plus des symptômes et du caractère aigu ou chronique du syndrome (2).

2.4. Selon le ventricule atteint

L'IC n'affecte souvent que le côté gauche ou droit du cœur, mais peut aussi affecter les deux. On distingue en conséquence (27):

- IC gauche : le ventricule gauche du cœur n'éjecte plus suffisamment de sang dans le corps. En conséquence, le sang s'accumule dans les veines pulmonaires. Chez ces

patients, les symptômes se traduisent davantage par des difficultés respiratoires : un essoufflement, une dyspnée ou de la toux, en particulier pendant l'activité physique. L'IC gauche est le type le plus courant.

- IC droite : le ventricule droit du cœur est trop faible pour éjecter suffisamment de sang vers les poumons. Cela provoque une accumulation de sang dans les veines. La pression accrue à l'intérieur des veines peut aboutir à une diffusion du sérum vers l'espace interstitiel environnant. Chez ces patients, on constate des symptômes systémiques ou veineux pulmonaires : formation d'œdèmes au niveau des membres inférieurs, notamment aux chevilles et aux jambes ; des problèmes digestifs (ballonnements, sensations de lourdeur) et une hépatomégalie ; une dyspnée légère à modérée à l'effort.
- IC globale : dans ce cas les deux côtés du cœur sont affectés. Cela peut provoquer les mêmes symptômes que l'IC gauche et droite, comme une dyspnée et des œdèmes.

3. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque : Incidence et prévalence

Les estimations de l'incidence et de la prévalence de l'IC montrent une variabilité considérable entre les études, y compris au sein d'un même pays. Cela peut s'expliquer dans la plupart des cas par des différences méthodologiques, portant sur la définition de l'IC, la démarche diagnostique utilisée et la population d'étude. En effet, l'IC étant la conséquence de nombreuses maladies cardiaques, ses manifestations peuvent être sous-diagnostiquées en raison des stades asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. De nombreux symptômes et signes cliniques d'IC ne sont pas spécifiques à ce syndrome, et il existe des formes pauci-

symptomatiques en début d'évolution. Ces difficultés ont conduit à utiliser plusieurs critères pour définir l'IC dans les études épidémiologiques. Beaucoup utilisent les critères cliniques établis par la définition de Framingham (28), ou les codes diagnostiques relevant de la Classification internationale des maladies (CIM) utilisées à des fins médico-économiques dans les résumés de séjour des patients séjournant à l'hôpital (PMSI), ne retenant alors que les patients ayant séjourné un établissement hospitalier comme atteints de ce syndrome. Certaines s'appuient sur les critères cliniques de l'ESC (29), tandis que d'autres reposent sur le diagnostic clinique et échographique (30).

3.1. Incidence

Les principales données épidémiologiques américaines et européennes descriptives de l'incidence de l'IC sont résumées dans le tableau 2. L'incidence de l'IC en population générale varie généralement de 2 à 5 ‰, selon les études. Dans l'étude Framingham (31), l'incidence standardisée sur l'âge était de 5,64‰ (IC95% 4,6-6,6) et 3,27 ‰(IC95% 2,6-3,8) chez les hommes et les femmes respectivement entre les années 1990 et 1991, alors que dans la cohorte d'Olmsted (32) menée entre 1996 et 2003, les taux étaient de 3,78 (IC95% 3,2-3,9), et 2,89 ‰ (IC95% 2,6-3,07) respectivement. Ces valeurs augmentent dans les groupes les plus âgés passant à plus de 19 ‰ dans l'étude *Cardiovascular Health* incluant seulement des patients âgés plus que 65 ans (33). Au cours des six dernières décennies, l'incidence de l'IC aux États-Unis s'est stabilisée et a même diminuée dans certains sous-groupes. Entre 1950 et 1999, l'incidence standardisée sur l'âge de l'IC chez les femmes de la cohorte de Framingham est passée de 4,2 ‰ (IC95% 3,3-5,0) à 3,27 ‰ (IC 95% 2,6-3,8) (31). Cependant, cette réduction n'a pas été observée chez les hommes, chez qui l'incidence de l'IC est restée stable à 5,64 ‰ (IC95% 4,6-6,6) (31). Entre 2000 et 2010, l'incidence de l'IC standardisée sur l'âge et

le sexe est passée de 3,15 à 2,19 ‰ dans la cohorte d'Olmsted, avec notamment une baisse plus importante chez les femmes (43%) que chez les hommes (29%) (34). En Espagne entre 2000 et 2007, l'incidence globale de l'IC est passée de 2,96 à 3,90 ‰, avec une incidence plus élevée chez les hommes (35). En Allemagne en 2006, l'incidence standardisée sur l'âge et le sexe de l'IC était de 2,7 ‰, les taux étant plus élevés chez les hommes que chez les femmes (2,3‰ contre 3,1 ‰) (36).

En France, la dernière publication sur le sujet provient de l'étude EPICAL qui date de 1999 (37). Cette étude évaluant l'incidence standardisée sur l'âge et sexe de l'IC parmi des patients hospitalisés en stade NYHA III-IV en Lorraine, l'a estimée à 0,23 ‰ (IC95% 0,2-0,25), un chiffre dix fois inférieur aux autres chiffres cités dans ce paragraphe, confirmant l'impact des différences méthodologiques entre les études.

Au-delà des considérations méthodologiques, il reste possible que deux phénomènes contradictoires aboutissent en réalité à une stabilisation de l'incidence d'IC : d'un côté les progrès thérapeutiques majeurs réalisés pour la prise en charge de l'infarctus du myocarde qui est l'une des principales causes d'IC, de l'autre le vieillissement de la population et l'accroissement consécutif du risque d'hypertension artérielle lui-même associé au risque de développer une IC.

Tableau 2 : Incidence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature

Etude	Période	Lieu	Effectif	Population	Définition de l'IC	Incidence‰ (IC95%)
Levy(31)	1990-1991	Framingham, Etats-Unis	-	Framingham Heart Study, Population générale, 28-62ans	Critères de Framingham	3,3 (F) (2,6-3,8) 5,6 (H) (4,6-6,6)
Roger(32)	1996-2003	Olmsted County, Minnesota	267 231	Rochester Epidemiology Project, Population générale	Critères de Framingham	2,8 (F) (2,6-3,07) 3,7 (H) (3,2-3,9)
Loehr(38)		4 villes Américaines	14 994	ARIC study, population générale, 45-64 ans	CIM-9	5,7
Bahrami (30)	2000-2002	6 villes Américaines	6 814	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, population générale	Diagnostic clinique et échographique	3,1
Arnold(39)	1989-2003	4 villes Américaines	5 888	Cardiovascular Health Study, Bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans	Diagnostic clinique	17,8 (F) 29,7 (H)
Johansson (40)	1996	Angleterre	689 467	UK General Practice Research Database, 40-84 ans	Diagnostic clinique et échographique	3,9 (F) 4,4 (H)
Ohlmeier(36)	2004-2006	Allemagne	6 284 194	German Pharmacoepidemiological Research Database	CIM-10-GM	2,3 (F) 3,1 (H)

Gomez-Soto(35)	200-2007	Cadiz, Espagne	267 231	Consultant à l'hôpital ou chez le médecin traitant	Critères de Framingham	2,9 en 2000 3,9 en 2007
Brouwers(29)	1997-1998	Groningen, Pays-Bas	85 421	PREVEND study, population générale, 28-75 ans	ESC-2005	4,4
Zannad (37)	1994	Lorraine, France	499	EPICAL, patients hospitalisés en Lorraine	Diagnostic clinique et échographique	0,23 (0,2-0,25)

*H : hommes ; F : femmes

- *Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée*

De nombreuses cohortes populationnelles suggèrent que l'ICFEP représente entre 40% et 50% de l'incidence totale de l'IC. Par exemple, l'analyse de la cohorte d'Olmsted, en 1991, a montré que 43% des cas incidents présentaient une FEVG $\geq 50\%$ (41). De même, le suivi longitudinal de trois cohortes combinées (PREVEND, *Framingham Heart Study* et *Cardiovascular Health Study*) (42) a montré que parmi les 1 666 cas d'IC survenus dans les trois cohortes, 795 (48%) des individus souffraient d'ICFEP : Parmi les IC classifiées, la fréquence des deux types d'IC variait selon la cohorte: ICFEP était plus fréquente dans *Cardiovascular Health Study* parmi les événements classés (53%) tandis que ICFER était plus fréquente dans *Framingham Heart Study* (54%) et PREVEND (63%).

La proportion de cas incidents d'IC attribuable à l'ICFEP semble augmenter au cours du temps. Une analyse des cas d'IC évalués à la clinique Mayo entre 1987 et 2001 a montré une proportion croissante de patients atteints d'ICFEP au fil du temps, en particulier parmi les patients diagnostiqués en ambulatoire, passant de 38% à 54% des cas d'IC(43). Ces résultats sont cohérents avec une analyse plus large englobant tous les cas incidents d'IC en hôpital et ambulatoires dans la cohorte d'Olmsted, survenus au cours d'une période de 10 ans entre 2000 à 2010 (34). Sur 2 762 cas d'IC, l'ICFEP représentait 53% des cas incidents. Alors que l'incidence globale de l'IC a diminué au cours de la période d'étude de 37%, l'ampleur était moindre pour l'ICFEP (diminution de 28%) par rapport à l'ICFER (diminution de 45%). Les femmes en particulier ont montré une réduction beaucoup plus importante des cas d'ICFER incidents par rapport aux cas d'ICFEP.

3.2. Prévalence

La prévalence de l'IC est en hausse constante dans les pays industrialisés conjointement au vieillissement de la population et l'amélioration de la prise en charge médicale de l'ICFER, qui ont respectivement augmenté le nombre absolu de cas incidents d'IC et prolongé l'espérance de vie des personnes atteintes.

On estime à 37,7 millions le nombre de personnes atteintes d'IC dans le monde en 2015 (44). Le risque de développer ce syndrome au cours de la vie s'élève à 20 % chez les sujets de 40-80 ans (45) par rapport aux moins de 40 ans. Les principales données épidémiologiques américaines et européennes décrivant la prévalence de l'IC sont résumées dans le tableau 3. Dans les pays développés, les estimations actuelles de prévalence de l'IC varient généralement entre 1 à 5 % de la population adulte selon l'étude (46). Elle augmente considérablement avec l'âge allant de 1% chez les personnes âgées de moins de 40 ans et dépassant les 10 % chez les personnes de plus que 80 ans.

Aux États-Unis, l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (*National Health and Nutrition Examination Survey*, ou NHANES) a estimé à 5,7 millions (2.2%) le nombre de personnes souffrant d'IC en 2016 et a projeté que d'ici 2030, plus de 8 millions de sujets souffriraient de ce syndrome, ce qui représenterait une augmentation de 46 % de la prévalence (47). L'IC est également un problème de santé publique dans les pays asiatiques, avec notamment 4,2 millions de personnes atteintes d'IC en Chine en 2010 (48), environ 1 million au Japon en 2002 et 4,6 millions en Inde en 2005 (49). A l'échelle européenne, les données de l'ESC suggèrent qu'il y a moins de 15 millions de patients souffrant d'insuffisance cardiaque en Europe, sur

une population de 900 millions d'habitants répartis dans 51 pays (50). En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte était estimée à 2,2 % (IC95% 1,9-2,5) en 2002, soit à plus d'un million de personnes et dépassait 10 % (IC95% 9,1-11,7) dans la population des personnes âgées de 60 ans et plus (51).

Des études menées dans les pays en développement ont identifié les facteurs de risque et les étiologies de l'IC, mais des données épidémiologiques plus détaillées ne sont pas disponibles (52). Bien que l'on manque d'estimations fiables pour les pays à revenus intermédiaires et à faibles revenus, les données de la littérature suggèrent que l'IC est le syndrome cardiovasculaire qui connaît la croissance la plus rapide au monde(53). Sur les 1,63 milliard de personnes vivant en Asie du Sud, 30 millions auraient été atteintes d'IC en 2011, si la prévalence de l'IC en Asie du Sud était supposée être la même qu'aux États-Unis(54). Cependant, cela reste une hypothèse qui nécessite d'être vérifiée.

Tableau 3 : Prévalence de l'insuffisance cardiaque aux Etats Unis et en Europe : résultats des principales études retrouvées dans la littérature

Etude	Période	Lieu	Effectif	Population	Définition de l'IC	Prévalence % (IC95%)
Komanduri (55)	2013-2014	Etats-Unis	5 761	NHANES Study, Population générale,	Entretien, auto-déclaration	1,9
Curtis (56)	1994-2003	Etats-Unis	40 269	Bénéficiaires de Medicare, ≥ 65 ans	CIM-9	8,6(F) en 1994 9,5(H) en 1994 11,5(F) en 2003 12,9(H) en 2003
Bleumink (57)	1999	Ommord, Rotterdam, Pays-Bas	5 540	Rotterdam study, population générale	ESC-2001	7,0 (IC95% 6,4–7,7)
Ammar (58)	1997-2000	Comté d'Olmsted, Minnesota, États-Unis	2 042	population générale, ≥ 45 ans	Diagnostic clinique et échographique	5,7
Ohlmeier (59)	2004-2006	Allemagne	6 284 194	German Pharmacoepidemiological Research Database, données assurance maladie	CIM-10-GM	1,7 en 2004 (IC95% 1,7- 1,7) 1,9 en 2005 (IC95% 1,9- 2,0) 1,6 en 2006 (IC95% 1,7- 1,7)
Ceia (60)	1997-1998	Portugal	5 434	Consultants à des centres de soins primaires, > 25ans	ESC-1995	4,33 (F) (IC95% 3,6-5,1) 4,38 (H) (IC95% 3,1-5,4)

Buja (61)	2009	6 villes Italiennes	1 948 622	VALORE project, Population générale	CIM-9	1,44 (IC95% 1,42-1,46)
Cortina (62)	1995	Asturias, Espagne	391	Population générale ≥ 40 ans	Critères de Framingham	5,0
Hedberg (63)	2001	Vasteras, Suède	433	Population générale, 75 ans	Diagnostic clinique	3,4 (F) 10,2 (H)
Saudubray (51)	2000-2007	France	1 797	Consultant en médecine générale, ≥60 ans	Diagnostic clinique	2,19 (IC95% 1,9-2,5)

*H: hommes ; F: femmes

- *Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée*

De Nombreuses études ont fourni des estimations de la fréquence relative de patients atteints d'ICFEP par rapport à ceux atteints d'ICFER dans des cohortes de patients prévalent (tableau 4). Bien que ces estimations varient en fonction de la population étudiée et du seuil de FEVG retenue pour définir ICFER et ICFEP, la plupart des études ont montré qu'environ la moitié des patients atteints d'IC souffrent d'ICFEP. Parmi les patients admis pour décompensation cardiaque à la clinique Mayo dans le comté d'Olmsted (43), la proportion de patients atteints d'ICFEP est passée d'environ 38% en 1987 à 54% en 2001. Cette augmentation s'explique uniquement par une augmentation du nombre d'admissions pour ICFEP et non par une diminution du nombre de personnes atteintes d'ICFER. Au cours de la même période, la proportion de patients en IC souffrant d'hypertension artérielle, de diabète ou de fibrillation auriculaire a augmenté. Ceci est cohérent avec les augmentations mondiales de la prévalence de l'hypertension artérielle, de l'obésité, du diabète et de la fibrillation auriculaire, et souligne le poids de l'ICFEP en tant que problème de santé publique mondial amené à s'aggraver avec le temps (44). Une tendance à la hausse similaire de la prévalence de l'ICFEP a été récemment rapportée dans une enquête auprès de 275 hôpitaux du registre *Get With the Guidelines – Heart Failure* de janvier 2005 à octobre 2010 (64).

Tableau 4 : Proportion de cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée parmi les insuffisances cardiaques

Étude	Période	Lieu	Seuil retenu pour la Fraction d'éjection du ventricule gauche	Proportion d'ICFEP %
Lee (65)	1981-2004	Framingham, États-Unis	>45	41
Bhatia (66)	1999-2001	Ontario, Canada	>50	31
Bursi(67)	2003-2005	Comté d'Olmsted, Minnesota, États-Unis	≥50	55
Owan(43)	1987-2001	Minnesota, États-Unis	≥50	47,1
Lenzen (68)	2000-2001	24 pays européens, Euro HF Survey	≥40	46
Yancy (69)	2001-2004	Registre national ADHERE, États-Unis	≥40	50,4
Steinberg(64)	2005-2010	Get With the Guidelines-Heart Failure, États-Unis	≥50	36

4. Étiologies et facteurs de risque

L'IC est la conséquence ultime de différents processus d'agression myocardique. Bien que de nombreuses conditions puissent conduire au développement d'une IC (coronaropathies, hypertension artérielle, diabète, valvulopathies...), l'ischémie myocardique et l'hypertension artérielle (HTA), séparément ou associées, représentent les causes les plus fréquentes d'IC dans les pays développés (70). Dans l'étude de Framingham, le risque d'insuffisance cardiaque était principalement attribuable à l'HTA (39%) et à l'infarctus du myocarde (34%) chez les hommes ; et à l'HTA (59%), l'infarctus du myocarde (13%) et au diabète (12%) chez les femmes (28).

4.1. Ischémie myocardique

L'ischémie myocardique, est considérée comme la principal cause d'IC (38). Dans les 7 à 8 ans qui suivent un épisode d'ischémie myocardique, plus d'un tiers des patients développent une IC, en particulier ceux présentant une dysfonction ventriculaire gauche au moment de l'épisode ischémique (71). Des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) augmentent le risque à vie d'IC chez les hommes et les femmes (45). Les données du registre OPTIMIZE-HF (72) ont identifié l'ischémie myocardique comme la principale cause d'hospitalisation chez 15% des patients atteints d'IC, et leur mortalité à l'hôpital était plus élevée, ainsi que la mortalité à 60 et 90 jours après la sortie.

Les estimations de la prévalence des cardiopathies ischémiques chez les patients atteints d'IC varient considérablement entre pays, avec des tendances évolutives parfois différentes d'un pays à l'autre. Parmi tous les adultes danois avec un premier diagnostic d'IC à l'hôpital, la

prévalence de la cardiopathie ischémique est passée de 32% à 45% entre 1995 et 2012(73). En revanche, Les données provenant des registres nationaux suédois de décès et de sorties des hôpitaux, indiquent que parmi 175 216 patients atteints d'un premier IM entre 1993 et 2004, des tendances à la baisse de l'incidence de l'IC post-IM ont été observées (74). Dans le comté d'Olmsted (75), la proportion d'ICFER ischémique est passée de 39,8% en 2000 à 29,4% en 2010, tandis que la proportion d'ICFEP ischémique est passée de 29,0% à 32,6%, durant la même période. Ce changement dans la contribution de la maladie coronarienne aux deux types respectifs d'IC est parallèle aux tendances observées dans l'épidémiologie de l'IM, à savoir la diminution de l'incidence de l'IM hospitalisé et de sa gravité (76). Ce changement est vraisemblablement attribuable à l'amélioration de la prévention primaire et secondaire, à une réduction du tabagisme et à un accès plus rapide aux interventions coronariennes percutanées d'urgence. Cependant, la cardiopathie ischémique reste un contributeur majeur à l'incidence de l'IC, résultant de l'amélioration de la survie après l'IM et du vieillissement de la population générale.

4.2. Hypertension artérielle

Bien que le risque d'IC associé à l'hypertension artérielle (HTA) soit plus faible que celui associé à la cardiopathie ischémique, celle-ci contribue davantage au fardeau de l'IC en raison de sa plus grande prévalence (77). La présence d'HTA est passée de 54% à 76% dans les cas incidents d'IC , entre 2002 et 2014 (78). Le risque de développer une IC est proportionnel à l'élévation de la pression artérielle avec notamment un risque à vie doublé pour les individus dont la tension artérielle est $\geq 160 / 90$ mmHg par rapport à ceux dont la tension artérielle est $< 140 / 90$ mmHg (45). Dans la cohorte de Framingham, 75% des cas incidents d'IC souffraient d'un antécédent d' HTA (45). Les hommes souffrant d'HTA avaient un risque deux fois plus élevé

de développer une IC, et les femmes trois fois plus, que les individus avec une tension artérielle normale (79). Ces estimations rejoignent celles de l'étude de Rotterdam (80) qui rapportait que les femmes hypertendues étaient 2,6 fois plus susceptibles de développer une IC que celles avec une tension artérielle normale .

4.3. Cardiopathies rhumatismales et valvulaires

Les cardiopathies rhumatismales ont peut-être diminué dans certaines régions du monde, cependant, dans les pays en développement, l'IC valvulaire résultant d'une maladie rhumatismale contribue considérablement à la morbidité et à la mortalité. Au Soudan par exemple, l'incidence du rhumatisme articulaire aigu est > 100 cas pour 100 000 personnes-années (81). On estime à 15,6 millions de personnes souffrant de cardiopathies rhumatismales dans le monde, avec 470 000 nouveaux cas et 233 000 décès par an (82). Dans l'étude de Framingham, les cardiopathies rhumatismales étaient à l'origine d'une IC chez 2% des hommes et 3% des femmes, bien que l'incidence globale de la cardiopathie valvulaire ait diminué régulièrement dans la cohorte de Framingham au cours des 30 dernières années (83).

La régurgitation mitrale et la sténose aortique sont les causes les plus courantes d'IC, secondaire à une cardiopathie valvulaire. La régurgitation mitrale (et la régurgitation aortique) entraîne une surcharge volumique (précharge accrue), contrairement à la sténose aortique, qui conduit à une surcharge de pression (augmentation de la postcharge) (70). La progression de l'IC chez les patients atteints d'une maladie valvulaire dépend de la nature et de l'étendue de la maladie. Dans la sténose aortique, l'IC se développe à un stade relativement tardif et, sans remplacement valvulaire, elle est associée à un mauvais pronostic. En revanche, chez les

patients présentant une régurgitation mitrale (ou aortique) chronique, l'IC évolue généralement de manière plus lente et plus progressive.

4.4. Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont définies comme les maladies du muscle cardiaque qui ne sont pas secondaires à une maladie coronarienne, à une hypertension ou à une maladie congénitale, valvulaire ou péricardique. En tant que maladies primaires du muscle cardiaque, les cardiomyopathies sont des étiologies moins fréquentes d'IC, mais la connaissance de leur existence est nécessaire pour poser un diagnostic d'IC (84). Les cardiomyopathies sont séparées en trois catégories fonctionnelles : dilatées (congestives), hypertrophiques, restrictives et oblitérantes. Ces groupes peuvent inclure des maladies rares et spécifiques du muscle cardiaque (telles que l'hémochromatose (surcharge en fer) et les maladies métaboliques et endocriniennes), dans lesquelles une atteinte cardiaque fait partie d'un trouble systémique. La cardiomyopathie dilatée est une cause d'IC plus fréquente que les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives ; la cardiomyopathie oblitérante est essentiellement limitée aux pays en développement.

4.5. Diabète et obésité

Malgré les incertitudes concernant les mécanismes cellulaires et moléculaires exacts par lesquels l'obésité et le diabète affectent à la fois la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique, il existe des preuves de plus en plus nombreuses de leur rôle causal dans le développement de l'IC, indépendamment de la maladie coronarienne et de l'HTA (85,86). À cette fin, le fardeau de la population d'IC attribuable à l'obésité et au diabète a été récemment

examiné dans l'étude ARIC (87). Pour l'obésité, alors que l'élimination complète de l'obésité et du surpoids pourrait empêcher près d'un tiers (28%) des nouveaux cas d'IC, une réduction de 30% de la proportion d'adultes obèses pourrait empêcher 8,5% des cas d'IC incidents (88). En ce qui concerne le diabète, une réduction relativement modeste de 5% de sa prévalence entraînerait respectivement environ 53 et 33 hospitalisations pour IC en moins pour 100 000 personnes-années chez les Afro-Américains et les Caucasiens (87).

4.6. Autres facteurs de risque

L'âge et le sexe masculin ont toujours été identifiés comme des facteurs de risque d'IC (89). L'augmentation de l'incidence chez les hommes s'explique en partie par une plus grande prévalence et incidence des maladies coronariennes (45). La contribution relative des facteurs de risque à l'IC peut varier selon l'ethnicité, mais il n'y a pas de preuve formelle que les membres d'une ethnie particulière courent un plus grand risque de développer une IC (90). Certaines habitudes de vie comme le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont également associées à la survenue d'IC. Les fumeurs actuels ont un risque significativement plus élevé de développer une IC que les anciens fumeurs et les non-fumeurs (91). Les hypercholestérolémies sont reconnues comme un important facteur de risque de l'IC (33). Des résultats d'essais cliniques montrent que le traitement par statines chez les patients atteints de coronaropathie réduit l'incidence de l'IC et diminue la mortalité totale des patients ayant développé une IC (92).

Le statut socioéconomique est un déterminant bien connu de maladies cardiovasculaires incidentes. Une méta-analyse récente de 11 études a révélé que le faible statut socioéconomique représenté par l'éducation, le revenu, la profession et la région de résidence, augmente le risque d'IC incidente de 62% (93). La prévalence plus élevée de

facteurs de risque comportementaux défavorables, notamment l'inactivité physique, une alimentation non favorable à la santé, le tabagisme et la non-observance des traitements médicamenteux sont des mécanismes médiateurs pouvant expliquer cette association.

D'autres facteurs de risque comme le stress et la dépression sont également associés à l'IC (94). L'exposition à certains virus, comme par exemple le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B ou C, le Coxsackie B ou le parvovirus B19, ou à certaines bactéries, comme par exemple le bacille de Koch, ou encore à certains parasites comme le *Plasmodium falciparum*, peut conduire au développement d'une IC (95).

Certaines conditions pathologiques comme l'insuffisance rénale chronique, même aux premiers stades, augmentent les risques de survenue d'IC de 80% (96).

4.7. Facteurs de risque selon le syndrome : insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée

Plusieurs études de cohorte ont établi que, par rapport aux patients avec ICFER, ceux avec ICFEP sont plus âgés (72,97) et que l'incidence et la prévalence de l'ICFEP augmentent plus fortement avec l'âge que celles de l'ICFER (42,60).

Les études indiquent également de manière cohérente que les patients atteints d'ICFEP sont plus souvent des femmes que des hommes (33,43,68). Ces observations ont conduit à penser que les femmes étaient physiologiquement plus susceptibles de développer une ICFEP que les hommes. Cependant, les dernières études épidémiologiques remettent en question cette hypothèse soulevant l'effet de l'âge comme facteur de confusion dans la relation entre le sexe et la forme du syndrome. Par exemple, selon l'étude du comté d'Olmsted, en standardisant sur l'âge, les taux d'incidence de l'ICFEP chez les femmes au fil du temps étaient seulement

légèrement plus élevés que les hommes, alors que les taux d'incidence de l'ICFER étaient considérablement plus faibles chez les femmes que hommes (98). Dans les modèles prédictifs développés par Ho et ses collègues (42), les analyses ont montré que, en ajustant sur l'âge, l'obésité, la pression artérielle, le traitement actuel de l'hypertension et les infarctus du myocarde antérieurs, les femmes ne sont pas plus à risque d'ICFEP que les hommes.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, l'étude de Ho et ses collègues incluant près de 30 000 individus et 1 800 nouveaux diagnostics d'ICFEP (FEVG > 45%) et d'ICFER (FEVG ≤ 45%), a révélé que très peu de facteurs de risque et de comorbidités différencient les deux types d'IC(42). L'effet de l'HTA sur le risque d'incidence d'IC était similaire dans l'ICFEP et l'ICFER. Concernant le diabète, même s'il est plus fréquent dans l'ICFEP, avec 20 à 40% des patients touchés, ce n'est pas un facteur de risque indépendant d'ICFEP (43). L'obésité était courante dans les deux types d'IC, mais la plupart des études montrent que les patients avec ICFEP sont plus fréquemment obèses que ceux avec ICFER. Cependant, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'IMC n'a pas été retenu comme facteur de risque d'ICFEP dans l'étude de Ho et ses collègues (42).

Enfin, un antécédent d'IM était associé aux deux types d'IC, mais, après ajustement sur l'âge, le sexe, la pression artérielle, l'IMC, le traitement antihypertenseur, le bloc de branche gauche et le diabète, il était plus fortement associé à l'ICFER qu'à l'ICFEP, tout comme l'hypertrophie ventriculaire gauche et le statut tabagique (42).

5. Pronostic de l'insuffisance cardiaque

L'IC reste un syndrome grave dont l'évolution conduit à un pronostic sombre. Malgré le développement de nombreuses interventions pharmacologiques et non pharmacologiques efficaces, et la mise en place du Plan de lutte pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques ou l'objectif 73 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui était de « diminuer la mortalité et la fréquence des décompensations aiguës des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque »(99), ce syndrome reste en France une des grandes causes de mortalité prématurée (100). L'espérance de vie des patients atteints d'IC est réduite et la mort subite est la principale cause de décès, les décompensations émaillent souvent l'évolution de l'IC, conduisant à des hospitalisations fréquentes, et la qualité de vie de ces patients est considérablement altérée.

5.1. Hospitalisations

À mesure que l'IC progresse, les décompensations sont plus fréquentes et occasionnent des hospitalisations de plus en plus fréquentes. Les admissions pour IC peuvent être déclenchées par un événement cardiovasculaire concomitant, comme une fibrillation auriculaire ou autres arythmies, un syndrome coronarien instable, un non-respect du traitement médical ou du régime alimentaire, ou une affection non cardiaque comme des infections ou une anémie nouvellement diagnostiquée (101). Ces hospitalisations peuvent être associées à une aggravation importante du pronostic, en particulier chez la population âgée de plus de 65 ans chez qui l'IC est le diagnostic le plus courant chez les patients hospitalisés (102). Parmi ceux qui ont une IC dans le comté d'Olmstead, 83% ont été hospitalisés au moins une fois au cours d'un suivi moyen de 4,7 ans. De plus, 66,9%, 53,6% et 42,6% des patients ont été hospitalisés

au moins 2, 3 et 4 fois respectivement (103). La proportion d'hospitalisations pour ICPEP augmente également en raison de l'augmentation de la proportion des cas incidents d'IC attribuable à l'ICPEP. Dans la cohorte *Get With The Guidelines - Heart Failure* (54), la proportion de patients admis pour IC aiguë décompensée souffrant d'ICPEP, est passée de 33% en 2005 à 39% en 2010. De ce fait, l'hospitalisation est un critère important pour décrire le pronostic vital dans l'IC. En conséquence, de nombreux essais d'IC intègrent la survenue d'une hospitalisation comme critère de jugement pour évaluer de nouvelles thérapies.

Entre 2000 et 2010, les taux d'hospitalisation ajustés sur l'âge pour un diagnostic principal d'IC sont passés de 219 à 390 pour 100 000 personnes-années aux Etats-Unis (104). Dans la cohorte du comté d'Olmsted, 74% des patients ont été hospitalisés dans un délai moyen de 1,7 ans après un premier diagnostic d'IC (34).

Des tendances similaires dans les taux d'hospitalisation pour IC ont également été observées en Europe. Le nombre d'admissions à l'hôpital pour IC a atteint un pic dans les années 1990 aux Pays-Bas, en Écosse et en Suède, avant de commencer à décliner (105) due à une amélioration de la prise en charge de l'IC, mais aussi à une augmentation des soins à domicile par les médecins généralistes pour les patients atteints d'IC en phase terminale (77). Au Royaume-Uni, l'IC cause ou complique 5% des admissions aux urgences et on s'attend à une augmentation de plus de 50% d'ici 2035, en raison du vieillissement de la population (106) .

Au niveau national, des données récentes provenant du rapport « état de santé de la population en France 2017 » (107), indiquent que 165 093 patients ont été hospitalisés avec un diagnostic principal d'IC en 2014 . Les taux d'hospitalisations standardisés sur l'âge varient d'une région à l'autre (Figure 1). Les Hauts-de-France et la Corse affichent les taux

d'hospitalisations pour IC les plus élevés. Entre 2002 et 2014, le taux standardisé de patients hospitalisés pour IC a peu évolué, notamment chez les femmes. Parmi les personnes âgées de moins de 65 ans, une diminution des taux standardisés d'hospitalisation de 13.5 % était observée, similaire chez les hommes et les femmes (Figure 2). Parmi les personnes âgées de 65 ans ou plus, le taux était quasi stable chez les femmes et a peu évolué peu chez les hommes.

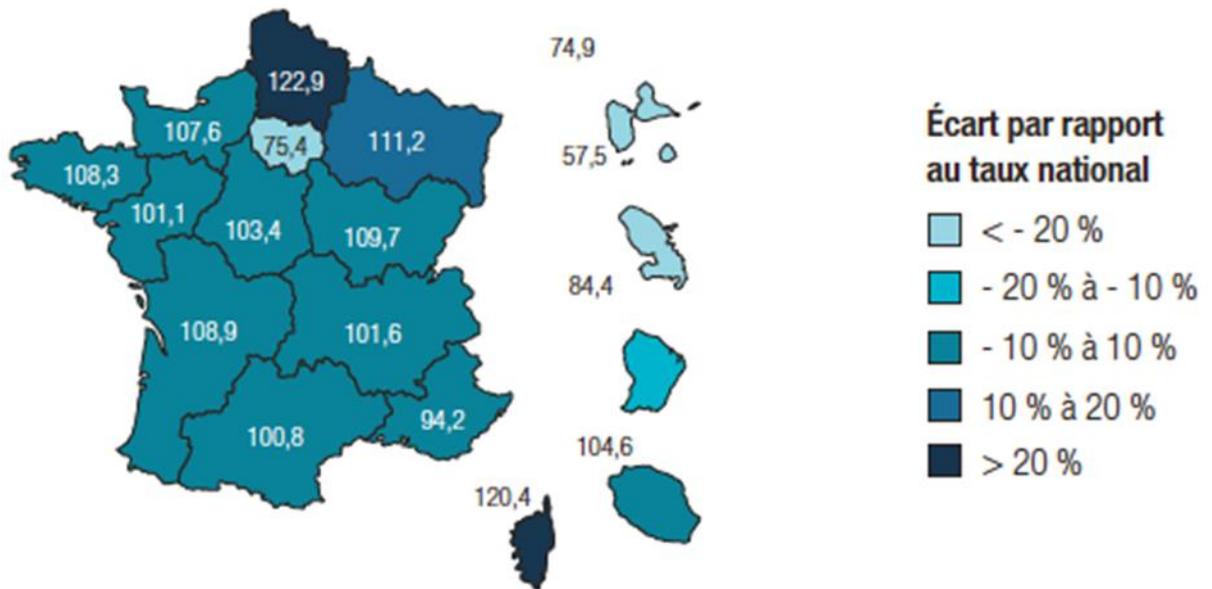


Figure 1 : Taux standardisés régionaux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, en 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)

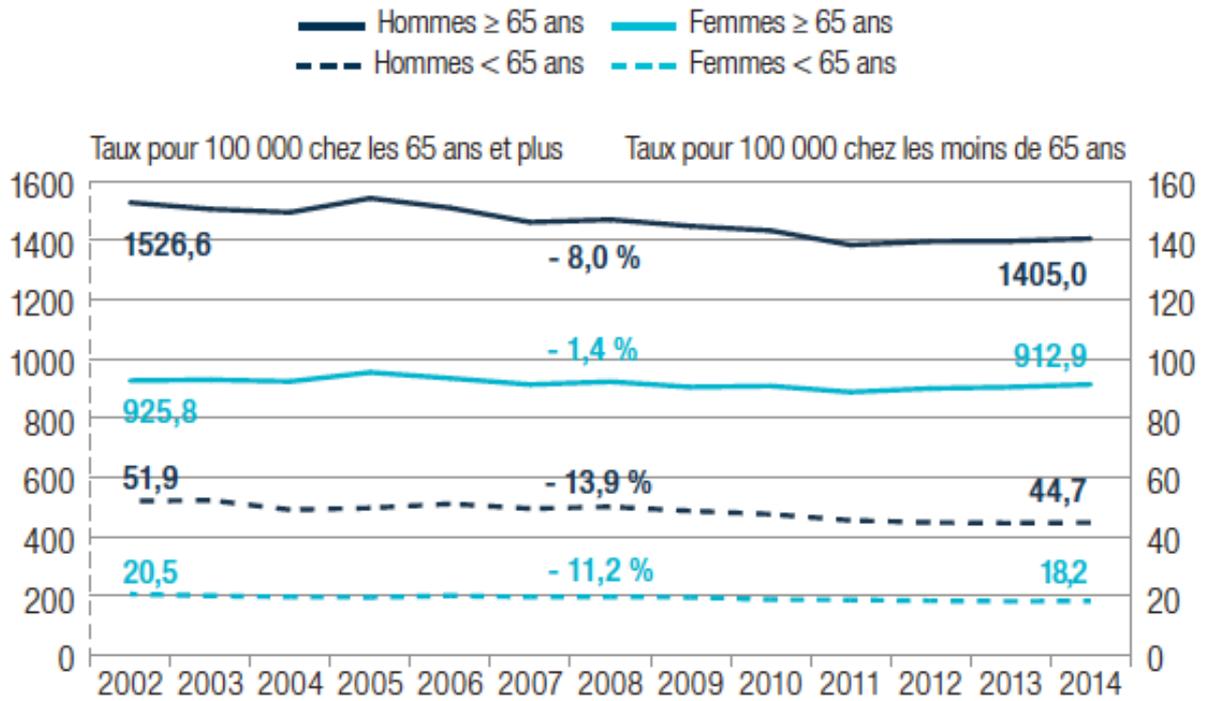


Figure 2 : Évolution du taux standardisé sur l'âge de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2002 à 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)

Les réadmissions constituent une part importante du fardeau d'hospitalisation pour IC. Parmi les patients bénéficiaires de Medicare, l'IC était la cause la plus fréquente de réadmission, avec 27% des patients réadmis dans les 30 jours (108). Dans une autre étude sur les bénéficiaires de Medicare atteints d'IC, les auteurs ont constaté une réduction de la durée du séjour et de la mortalité hospitalière entre 1993 et 2006, mais une augmentation des taux de réadmission à 30 jours de 17% à 20 % a été signalée (109).

- ***Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée***

Lorsque la comparaison des caractéristiques des séjours hospitaliers des patients ayant un diagnostic d'ICFER et ceux avec un diagnostic d'ICFEP a été effectuée, rien ne permettait de les distinguer. Par exemple, dans le programme OPTIMIZE-HF (72) ayant recruté 20 118 patients avec ICFER et 21 149 avec ICFEP (FEVG \geq 40%), aucune différence dans la durée de séjour (6,0 contre 5,7 jours), ni dans les taux de réadmission à 60-90 jours (29,9% contre 29,2%) n'a pu être mise en évidence entre les deux formes d'IC. D'une manière similaire, l'*Euro Heart Failure Survey* comparant le pronostic de 3 148 patients atteints d'ICFEP et de 3 658 d'ICFER, a rapporté des taux similaires de réadmissions à 90 jours (21% contre 22%) entre les deux formes d'IC (68).

5.2. Mortalité

Le pronostic de l'IC reste grave malgré l'amélioration considérable de la survie des patients sur les dernières décennies, témoignant de l'amélioration de la prise en charge de l'IC mais aussi des cardiopathies causales, en particulier ischémiques. Une méta-analyse récente

incluant plus de 1,5 millions de patients souffrant d'IC de tout type, a estimé la survie à un, deux, cinq et dix ans à 87%, 73%, 57% et 35%, respectivement(110). Les taux de mortalité sont d'autant plus élevés lorsque seuls les patients hospitalisés pour IC, souvent à un stade avancé, sont pris en compte (101). Les événements cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente, estimée entre 48,4% et 72,0% de tous les décès, dont 40,5% directement liés à l'IC (111). L'étude de Rotterdam (112) a révélé que les participants atteints d'IC couraient un risque accru d'événements cardiaques, de décès cardiovasculaires et de mort subite par rapport à ceux sans IC. L'étude a rapporté un hazard ratio (HR) de 8,8(IC à 95%: 5,9-13,2) pour le décès cardiovasculaire et de 10,8 (IC à 95%: 6,0 à 19) pour la mort subite. Les causes cardiaques de décès, autres que la décompensation cardiaque, comprenaient les arythmies (9,9%) et l'IM (entre 3,6 et 22,6% des décès). Dans cette même étude, les maladies respiratoires (21,2%) et le cancer (13,0%) étaient les causes les plus courantes de décès non cardiovasculaires chez les patients atteints d'IC chronique.

Cependant, au fil du temps, la proportion de décès cardiovasculaires semble diminuer : dans une cohorte espagnole suivant 1 876 patients avec FEVG <50%, les décès non cardiovasculaires représentaient 17,4% des décès en 2002, passant à 65,8% en 2018, principalement en raison d'une augmentation des décès par cancer (113).

L'étude de Framingham témoigne de l'amélioration des taux de survie au cours du temps où la mortalité à cinq ans est passé de 70% à 59% entre les années 50 et les années 90 (31). De la même manière, dans la cohorte du comté d'Olmsted (49), entre les années 80 et la fin des années 90, la mortalité à 5 ans a été réduite de 15% chez les hommes et de 5% chez les femmes (34). En Angleterre, entre 1981 et 2010, les taux de mortalité liée à l'IC standardisés sur l'âge ont diminué de plus de 50% (114). Les estimations pour l'Allemagne indiquent qu'en 2006, le taux de mortalité chez des patients atteints d'IC lors d'un séjour hospitalier était de

23% à un an (36). En Suède, en 2010, le taux de survie à cinq ans était de 48%, avec 320 décès pour 100 000 personnes-années pour les femmes et 300 décès pour 100 000 personnes-années pour les hommes (115).

En France, en 2013, l'IC était la cause principale ou a contribué à 70 213 décès, dont une majorité de femmes (55,4 %) (107). Environ deux tiers (64,6 %) de ces décès concernés des personnes âgées de 85 ans ou plus (74,5 % chez les femmes, 52,4 % chez les hommes) contre 4,7% parmi les personnes âgées moins que 65 ans. L'évolution des taux de mortalité pour IC standardisés sur l'âge, représentée dans la figure 3, montre une forte diminution entre 2000 et 2013 de façon homogène selon le sexe et l'âge.

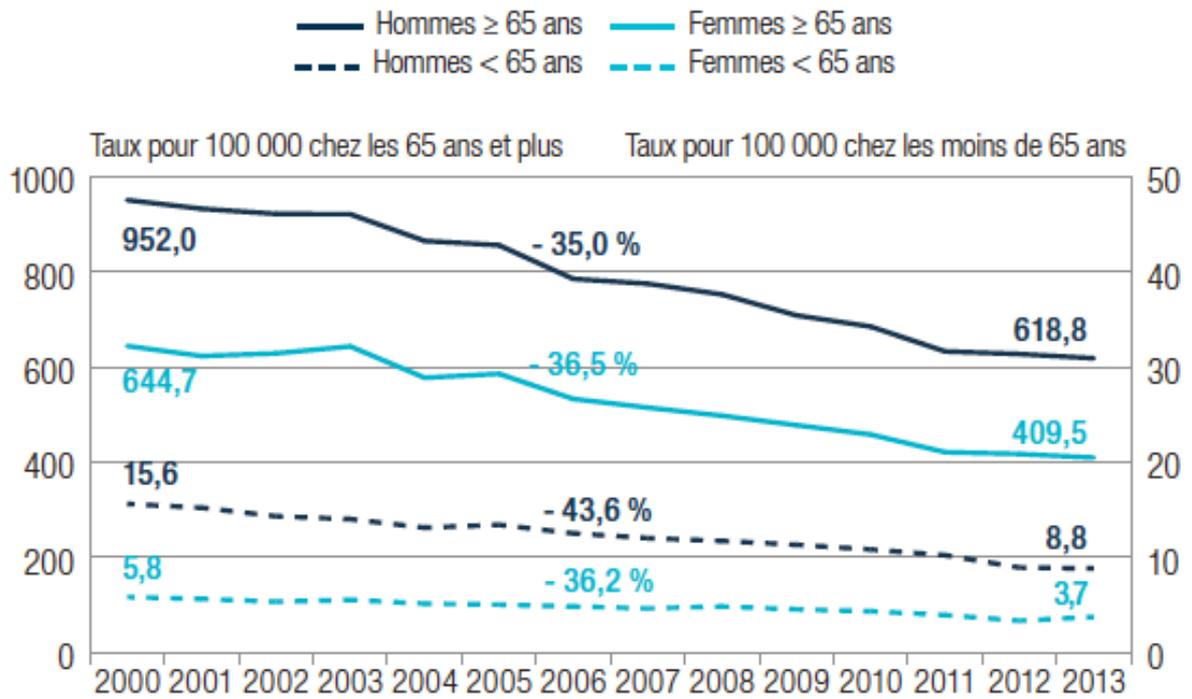


Figure 3 : Évolution du taux de mortalité standardisé sur l'âge pour insuffisance cardiaque, selon le sexe, de 2002 à 2014. Source : L'état de santé de la population en France, Rapport 2017(107)

- **Insuffisance cardiaque à fraction réduite et préservée**

De Nombreuses études ont montré que l'ICFEP est associée à un risque de mortalité aussi élevé que l'ICFER. L'étude OPTIMIZE-HF comparant 20 118 patients avec ICFER et 21 149 avec ICFEP (EF \geq 40) ne montre pas de différence significative dans la mortalité à 60–90 jours entre les deux groupes (9,8% contre 9,5%, $p = 0,459$), mais une mortalité hospitalière légèrement plus élevée chez les patients avec ICFER (3,9% contre 2,9%, $p < 0,0001$) sachant que la durée du séjour à l'hôpital était similaire dans les deux groupes, en moyenne $6,0 \pm 6,4$ jours chez les patients atteints d'ICFER et de $5,7 \pm 5,5$ jours chez ceux atteints d'ICFEP. Aucune différence de mortalité n'a été observée en comparant l'ICFEP (FE $> 50\%$) et ICFEI (FEVG 40–50%) (72). De même, l'observatoire *Get With The Guidelines-HF*, incluant 15 716 patients atteints d'ICFER, 5 626 avec ICFEI et 18 897 avec ICFEP, n'a montré aucune différence de mortalité à un an après ajustement sur plusieurs facteurs pronostiques connus (ICFER vs ICFEP, HR = 1,04 [IC 95% 0,99-1,08] et ICFEI vs ICFEP, HR = 0,967 [IC 95% 0,91-1,02]) (116). Dans l'étude du comté d'Olmsted, le risque de décès ajusté sur l'âge était de 14% plus faible chez les patients ICFEP que chez les ICFER (HR = 0,86, IC 95% 0,77–0,97). Cependant, cette différence a été atténuée après ajustement sur les comorbidités (34). En Europe, l'enquête *EuroHeart Failure Survey* comparant 3 148 patients atteints d'ICFEP et 3 658 d'ICFER a montré une mortalité à 90 jours légèrement plus élevée chez les patients avec ICFER (12% contre 10%, OR = 1,35 [95% CI 1,13–1,62]) (68).

5.3. Facteurs pronostiques dans l'insuffisance cardiaque

L'âge est un facteur pronostique décrit dans l'IC. Le risque de décès ou de réadmissions hospitalières est de 40% dans les 12 mois chez les patients en IC de plus de 75 ans. En effet, le vieillissement favorise les perturbations structurelles et fonctionnelles du myocarde,

notamment au niveau diastolique, ainsi que la sensibilité neuro-hormonale et les comorbidités (117) .

Le pronostic de l'IC est étroitement lié à son étiologie; les patients qui souffrent d'IC causée par une myocardite virale peuvent récupérer complètement, tandis que chez les IC secondaires à un infarctus du myocarde, la mortalité à 1 an dépasse 50% (118).

La présence de comorbidités est également associée à un pronostic défavorable. La valeur pronostique de l'indice de comorbidité de Charlson, l'un des instruments les plus utilisés pour évaluer la comorbidité globale (119), a été étudiée en Espagne dans l'étude SEMI-IC comprenant 2 127 patients atteints d'IC recrutés dans 51 hôpitaux. Les patients avec les scores les plus élevés sur l'indice de Charlson (≥ 3 points) avaient significativement plus d'hospitalisations, mais aussi des séjours à l'hôpital plus longs et une mortalité plus élevée que ceux avec les scores les plus bas (97). L'insuffisance rénale chronique est l'une des comorbidités les plus fréquentes dans l'IC. Elle a une valeur pronostique très péjorative. Une méta-analyse récente de 57 études sur l'insuffisance rénale chronique et 28 études sur l'insuffisance rénale aiguë a montré que les deux conditions sont associées à une mortalité accrue, à la fois dans l'IC aiguë et dans l'IC chronique, et ce, quelle que soit sa forme (ICFER ou ICFEP) (120). Une étude menée chez 2 680 patients souffrant d'IC (96) retrouve une augmentation significative de la mortalité et des hospitalisations, proportionnelle à la gravité de l'insuffisance rénale. Chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (selon formule MDRD) inférieur à 45 mL/min/1.73m², le taux de décès ou hospitalisation pour IC est de 60 % alors qu'il est de 25 % chez le patient ayant un DFG supérieur à 90 mL/min/1.73m². Environ un tiers des patients atteints d'IC ont une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui est un facteur pronostique dans l'ICFER (92). L'étude Val-Heft (93) a observé une augmentation de la mortalité non cardio-

vasculaire et de l'hospitalisation des patients atteints d'IC et de BPCO par rapport aux patients avec IC sans BPCO. Réciproquement, l'IC aggrave le pronostic des patients atteints de BPCO. Dans l'étude ESMI (94), qui a décrit les comorbidités et le pronostic à court terme des patients hospitalisés pour une exacerbation de la BPCO, l'IC était la comorbidité la plus fréquente et était associée à une mortalité plus élevée à 90 jours. L'anémie constitue également un facteur de risque de la décompensation cardiaque et est associée à une qualité de vie moindre et à un pronostic défavorable (121).

Certaines caractéristiques de l'IC font partie des facteurs pronostiques majeurs. Un stade NYHA élevé est un facteur pronostique défavorable sur la survie des patients en IC (122). La FEVG a aussi une valeur pronostique en termes de mortalité importante ; ainsi, une FEVG > 35% semble de meilleur pronostic sur la survie qu'une FEVG inférieure à 25% (123).

Parmi les facteurs pronostiques recueillis à l'examen clinique, l'indice de masse corporelle élevé et la pression artérielle systolique élevée sont associés à un pronostic favorable sur la survie(105). D'autres comme la fréquence cardiaque élevée, la fréquence respiratoire élevée et la présence d'œdèmes des membres inférieurs sont rapportés comme ayant un impact pronostique défavorable sur la survie.

Comme indiqué précédemment, l'obésité est considérée comme un facteur de risque de l'IC. Même si une augmentation de l'IMC et de l'obésité expose les patients à un risque d'IC, des études récentes suggèrent qu'il peut y avoir une relation inverse entre l'obésité et le pronostic vital des patients, un phénomène connu sous le nom de « paradoxe de l'obésité » (124). Dans une étude de cohorte de 7 767 patients ambulatoires atteints d'IC (125), classés à l'aide de l'échelle de l'IMC, ceux avec un IMC plus élevé (patients en surpoids et obèses) présentaient des risques bruts et ajustés faibles de mortalité toutes causes confondues par rapport à ceux

ayant un IMC inférieur. Le concept du paradoxe de l'obésité dans l'IC a été débattu par plusieurs études et les mécanismes exacts des résultats en faveur du paradoxe de l'obésité n'est pas clair. Néanmoins, il a été postulé que les études montrant le paradoxe de l'obésité ne prennent pas en compte les caractéristiques démographiques et cliniques des patients obèses et non obèses atteints d'IC (126). Sans surprise, les patients obèses atteints d'IC sont plus jeunes, ce qui fait de l'âge le facteur de confusion le plus important dans certaines études. D'autres facteurs de confusion tels que les comorbidités doivent également être pris en compte. Une autre limite des études suggérées est le fait d'utiliser l'IMC comme seule mesure courante de l'obésité chez des individus en rétention hydrosodée ce qui ne permet pas de refléter le plus précisément possible le tissu adipeux (127).

L'estimation du pronostic vital chez un patient souffrant d'IC est déterminante dans la décision d'initier ou de s'abstenir d'interventions thérapeutiques. En utilisant une combinaison de variables, des scores pronostiques ont été développés pour prédire la mortalité à 1, 2 et 3 ans. L'un des plus utilisés est le modèle Seattle HF (128) a été développé à partir de données recueillies sur les patients de l'essai contrôlé randomisé PRAISE (129), testant l'efficacité de l'amlodipine vs placebo chez des patients américains ou canadiens avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 30% et une classe NYHA III ou IV, puis validé en détail dans cinq cohortes avec un total de 9 942 patients IC.

6. Qualité de vie liée à la santé

L'IC, avec son évolution chronique, affecte par ses symptômes le quotidien et la vie des patients qui en sont atteints. L'enquête Handicap-Santé (130) a montré que 50 % patients souffrant d'IC se déclaraient « fortement limités à cause d'un problème de santé dans les

activités que les gens font habituellement », contre 8,8 % dans le reste de la population. Les résultats de cette étude précisait que ces patients faisaient face à des difficultés pour l'habillage, la toilette, la préparation des repas mais également pour sortir seuls de leur logement ou pour les tâches ménagères courantes.

La qualité de vie des patients atteints d'IC a été comparée à celle d'autres pathologies chroniques dans les travaux de Juenger et collègues (131). Les résultats de cette étude montrent que la qualité de vie dans l'IC est moindre que dans de nombreuses autres maladies chroniques, comme l'infection chronique par l'hépatite C, l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse, et l'état dépressif majeur. En se basant sur la mesure de la qualité de vie via le questionnaire SF-36, les auteurs ont conclu que l'échantillon de patients atteints d'IC était caractérisé par des scores considérablement réduits dans tous les aspects de la qualité de vie par rapport à un groupe de référence sain. Concernant les autres pathologies chroniques, les patients atteints d'hépatite C chronique avaient des meilleurs scores de fonction physique et de santé générale, et moins de limitations dues à l'état physique que la population d'IC. Et les patients souffrant d'état dépressif majeur présentaient une santé physique nettement meilleure et une santé mentale plus affectée. Cependant, les patients en IC à un stade NYHA III avaient des scores similaires à ceux des patients souffrant d'état dépressif majeur sur les échelles de santé mentale en plus de leur santé physique déjà considérablement réduite.

7. Considérations médico-économiques

L'IC génère pour l'ensemble des sociétés occidentales un coût important du fait de sa forte prévalence, des traitements médicaux, interventionnels (utilisation de dispositifs implantables) et chirurgicaux, des fréquentes comorbidités, mais surtout à cause des hospitalisations itératives. L'IC est la première cause d'hospitalisation chez les personnes âgées de plus de 65 ans avec environ un million d'hospitalisations chaque année, suivie de la pneumonie, du cancer, des maladies cérébrovasculaires, puis de maladies coronarienne (39). En 2000, les hospitalisations représentaient le premier poste de dépenses avec 69% des dépenses totales liées à l'IC, tandis que la pharmacothérapie contribue à 18% de ces dépenses (132).

D'après l'étude de Cook publiée en 2014 (133), incluant les données économiques de 197 pays, le coût économique global de l'IC était estimé à 108 milliards de dollars par an, avec la majorité des dépenses mondiales (86%) concentrée dans les pays à revenus élevés qui ne représentent que 18% de la population mondiale. Les coûts directs représentaient environ 60% (65 milliards de dollars) et les coûts indirects représentaient environ 40% (43 milliards de dollars) des dépenses globales.

Aux États-Unis, la prévalence de l'IC devrait augmenter de 46% entre 2012 et 2030, le coût médical total devrait alors passer de 20,9 milliards de dollars à 53,1 milliards de dollars. Dans cette projection, près de 80% de ces dépenses prévues seraient attribuables à une augmentation des hospitalisations. Les coûts indirects de la perte de productivité due à la morbidité et à la mortalité prématurée devraient passer de 9,8 milliards à 16,6 milliards de dollars d'ici 2030, et les coûts médicaux directs et indirects totaux passeraient de 30,7 milliards à 69,8 milliards de dollars (134).

En Europe, on estime que le coût des maladies cardiovasculaires augmenterait de 102,1 milliards d'euros en 2014 à 122,6 milliards d'euro en 2020 (102). Le coût moyen direct d'un seul épisode d'hospitalisation pour IC en Europe d'une durée médiane de 7 jours a été calculé à 3200 euros, une dépense qui ne représente que les frais de service, les examens de laboratoire et les thérapies médicales, à l'exclusion des modalités diagnostiques ou thérapeutiques invasives ou de l'hospitalisation en unité de soins intensifs, qui pourraient encore augmenter considérablement le coût. En Suède et au Royaume-Uni, 2% de l'ensemble du budget national de santé est consacré à la prise en charge des IC (135) (136).

En France, les dépenses de santé remboursées par le régime général de sécurité sociale, pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires s'élevaient à 15,1 milliards d'euros en 2013, dont 16% (2,5 milliards d'euros) attribués à l'IC (137). Dans l'étude EPICAL en Lorraine en 1999, le coût direct des soins annuels par patient était de 19 000 euros. Dix pour cent de patients avaient concentré 33% des coûts totaux. Le coût moyen pondéré d'un séjour était d'environ 5 200 euros (138).

***Chapitre II : Traitement médicamenteux
de l'insuffisance cardiaque***

La prise en charge thérapeutique de l'IC demande une polythérapie médicamenteuse actuellement fondée sur le contrôle des différents systèmes neuro-hormonaux.

Ce traitement commence par un volet préventif qui passe par la reconnaissance et le traitement des principales pathologies pouvant évoluer vers l'IC (HTA, cardiopathies ischémiques, valvulopathies).

Il vise à ensuite à éviter les facteurs pouvant précipiter des épisodes de décompensation (par exemple les infections, l'anémie, l'embolie pulmonaire, une arythmie) et ainsi réduire le nombre et la durée des hospitalisations permettant par la même occasion de réduire les dépenses de santé liées à la maladie.

Il aura aussi le but d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients et de permettre les activités de la vie quotidienne. Enfin, Il devra ralentir la progression du syndrome et réduire le risque de mortalité et de morbidité.

Dans le but d'atteindre ces objectifs, indépendamment du traitement des causes de l'insuffisance cardiaque qui ne seront pas détaillées ici, la stratégie thérapeutique de l'IC repose sur quatre niveaux de prise en charge :

- Un traitement non pharmacologique, englobant des règles hygiéno-diététiques (restriction sodée, restriction liquidienne, activité physique adaptée et perte de poids si besoin), une réadaptation cardiaque et des conseils d'ordre général (éducation thérapeutique du patient et de sa famille, arrêt du tabac, modération de la consommation d'alcool, vaccination contre la grippe et le pneumocoque).
- Un traitement pharmacologique reposant sur plusieurs classes thérapeutiques qui vise à soulager les symptômes des patients, à prévenir les épisodes de

décompensation, et ainsi réduire le nombre et la durée des hospitalisations, et à améliorer la survie.

- Un traitement interventionnel qui repose essentiellement sur la pose et l'utilisation de dispositifs implantables (défibrillateurs, thérapie de resynchronisation avec stimulateurs cardiaques).
- Une transplantation cardiaque qui est le traitement de dernier recours dans l'IC sévère chez les patients dont l'espérance de vie n'excède pas les 12 mois sans transplantation et qui ne présentent pas de caractéristiques susceptibles de limiter sérieusement la survie après greffe.

1. Cibles thérapeutiques : Rappels sur la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

La physiopathologie de l'IC reste incomplètement élucidée et notamment celle de l'ICFEP. Mais, certaines données sont cependant acquises : les altérations hémodynamiques précèdent largement le tableau clinique, et le phénomène essentiel est une réduction de la capacité contractile du myocarde, primaire ou secondaire à une surcharge volumétrique. Ce phénomène va générer des modifications neuro-hormonales et hémodynamiques dont la compréhension a permis d'étayer les principaux essais thérapeutiques qui ont validé le rôle désormais majeur des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et des bêtabloquants.

1.1. Mécanismes en cause de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

Une altération de la fonction systolique est le principal mécanisme en cause de l'ICFER. Elle résulte d'une diminution de la contractilité du ventricule gauche qui entraîne une dilatation ventriculaire et un défaut de vidange avec une baisse de la FEVG (27). Une nécrose des myocytes (infarctus du myocarde, myocardite), une cardiomyopathie primitive ou une atteinte inflammatoire en sont les principales causes. Le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque ne sont plus adaptés aux besoins générés par des efforts de moins en moins intenses, et les pressions de remplissage du ventricule gauche en fin de diastole sont en général élevées. Une dysfonction systolique non traitée entraîne une aggravation progressive de ces changements dans le temps, majorant l'élargissement ventriculaire gauche et le déclin de la FEVG, et ce même si le patient est asymptomatique initialement.

1.2. Les mécanismes compensateurs

Pour maintenir un débit systémique suffisant, le cœur va s'adapter : en augmentant sa fréquence cardiaque, mais aussi en modifiant sa structure pour augmenter son volume d'éjection. Ces modifications structurelles conduisent à une hypertrophie myocardique pour améliorer la contraction et à une dilatation ventriculaire pour augmenter le volume de sang éjecté. Il s'agit du remodelage cardiaque (27). Même si ces modifications structurelles ne sont pas normales, elles sont bénéfiques au début pour le patient. Mais le cœur ne peut pas s'hypertrophier et se dilater sans limite. Lorsque la capacité d'adaptation maximale est atteinte ou lorsque d'autres agressions surviennent, le cœur décompense et l'IC se manifeste

cliniquement. L'hypertrophie myocardique conduit à une rigidité cardiaque (atteinte de la fonction diastolique) et la dilatation à un cœur mou avec FEVG altérée (atteinte de la fonction systolique). Le remodelage cardiaque devient donc délétère au final.

1.3. Dérèglement neuro-hormonal

Ces modifications structurelles avec altération de la fonction cardiaque sont à la fois responsables d'un important dérèglement neuro-hormonal, mais aussi induites par celui-ci, et touchent plusieurs systèmes hormonaux. Au début, ces systèmes réagissent pour maintenir un débit cardiaque satisfaisant aux besoins. Cependant, au fil du temps, les effets initialement favorables deviennent délétères et l'état d'IC clinique s'installe.

- ***Système adrénergique***

Le premier système neuro-hormonal mis en jeu est catécholergique. Une sécrétion accrue d'adrénaline est observée. L'activation de ce système a pour conséquence une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme permettant de maintenir le débit cardiaque, une vasoconstriction périphérique permettant de maintenir une pression artérielle correcte, ainsi qu'une redistribution préférentielle du flux sanguin vers le cerveau et les coronaires, et enfin une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone(139). Cependant, les conséquences de cette activation catécholergique sont un travail accru pour le cœur et une augmentation de la post-charge liée à la vasoconstriction artérielle induite par l'adrénaline. Très rapidement, les effets favorables s'estompent avec apparition d'une aggravation secondaire, notamment une hypertrophie myocytaire et une ischémie sous-endocardique aggravant encore la fonction systolique (140).

- *Système rénine-angiotensine-aldostérone*

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est le second à être activé. Cette activation est secondaire d'une part à l'action des catécholamines et d'autre part à la baisse du débit vasculaire rénal induit par la baisse du débit cardiaque(141). La sécrétion de rénine va conduire à une production accrue d'angiotensine II, hormone vasoconstrictrice qui va d'une part maintenir un débit artériel suffisant, et d'autre part augmenter la sécrétion d'aldostérone (117). Celle-ci induit une rétention hydro-sodée, qui en augmentant la volémie, maintient la pression artérielle et augmente le retour veineux, mais au prix d'une augmentation des pressions de remplissage et de la majoration des signes congestifs.

- *Système des peptides natriurétiques*

Les peptides natriurétiques sont sécrétés par le cœur en réponse à l'augmentation de volume et de pression au sein des cavités cardiaques. Vasodilatateurs, ils sont donc bénéfiques pour l'IC. Malheureusement, ce système est loin de suffire pour contrarier les deux systèmes vasoconstricteurs précédents. Le dosage des peptides (peptide natriurétique de type B – BNP – et partie N terminale du pro-peptide natriurétique de type B – NTproBNP) apporte des éléments diagnostiques en cas de dyspnée aiguë mais aussi pronostiques(142).

- *Autres systèmes neuro-hormonaux*

De nombreuses autres hormones peuvent également jouer un rôle parmi lesquelles l'endothéline, l'arginine-vasopressine, l'adrénomédulline, l'adénosine, la bradykinine, ainsi que certaines cytokines.

1.4. Mécanismes en cause de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Une altération de la fonction diastolique est l'un des principaux mécanismes en cause de l'ICFEP. Elle résulte d'une altération de la relaxation myocardique, avec une rigidité accrue de la paroi ventriculaire et une compliance ventriculaire gauche altérée, conduisant à une altération du remplissage ventriculaire diastolique. Les infiltrations, comme les cardiopathies amyloïdes, en sont les meilleurs exemples, bien que la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle (avec hypertrophie ventriculaire gauche) et la cardiomyopathie hypertrophique soient des causes plus courantes d'ICFEP (22). En conséquence, le ventricule se remplit moins pendant la diastole, ce qui diminue le volume de sang éjecté pendant la systole, même s'il se contracte normalement. Cependant, il a été démontré que l'ICFEP n'est pas seulement reliée à la dysfonction diastolique mais plutôt une interaction complexe impliquant plusieurs facteurs tels que l'anomalie de la réserve diastolique et systolique, la dysfonction auriculaire, la réserve chronotrope inadéquate, la rigidité des ventricules et des vaisseaux, l'hypertension artérielle pulmonaire, la dysfonction endothéliale et le système nerveux autonome (22).

La majorité des patients avec ICFEP ont un remodelage concentrique du ventricule gauche (parois épaissies avec masse normale) ou parfois même, une géométrie du ventricule gauche d'apparence complètement normale à l'échocardiographie. Toutefois, au niveau structurel, les cardiomyocytes sont plus épais et le contenu en collagène du myocarde est beaucoup plus important. Plus précisément, on retrouve un état pro-inflammatoire persistant chez les patients avec ICFEP, entraînant un stress oxydatif et une dysfonction endothéliale (65).

Certaines des comorbidités et des facteurs de risques associés, voire précédant l'ICFEP, comme l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, le surpoids, le diabète, la BPCO, le syndrome d'apnée du sommeil ou l'insuffisance rénale chronique sont susceptibles de favoriser l'apparition de cet état pro inflammatoire caractérisé par la libération de nombreuses molécules de l'inflammation. Cette inflammation pourrait participer à la détérioration structurelle et fonctionnelle du système cardiovasculaire, systémique comme pulmonaire.

2. Évolution de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Le traitement pharmacologique de l'IC a évolué grâce à une meilleure compréhension de sa physiopathologie et au développement de nouveaux médicaments. Avant les années 1985, le traitement de l'IC consistait en grande partie à un repos au lit et à une restriction hydrique, et seuls les digitaliques et les diurétiques étaient prescrits aux patients IC. Comme la diminution de la contractilité du ventricule gauche était considérée comme la principale cause de l'IC, il y a eu de nombreuses tentatives pour améliorer cette contractilité par l'administration de médicaments inotropes positifs aux patients, d'où l'utilisation des digitaliques. Cependant, la plupart des essais cliniques portant sur des agents inotropes ont été arrêtés prématurément en raison de leurs mauvais résultats (143). À partir du milieu des années 1970, des vasodilatateurs ont été utilisés pour augmenter l'efficacité cardiaque en réduisant la post-charge, et le premier grand essai clinique de traitement vasodilatateur (hydralazine + dinitrate d'isosorbide) dans l'IC a été publié en 1986. Dans cette étude, le traitement vasodilatateur a diminué la mortalité, mais des études plus importantes ultérieures ont suggéré l'absence de bénéfice pour la survie à long terme des patients atteints d'IC (144).

Depuis les années 1980, l'IC est considérée comme une maladie neuro-hormonale et les médecins ont tenté d'améliorer la fonction cardiaque en bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'activation sympathique.

Bien que les bêtabloquants (BB) (alprénolol et pratolol) auraient été essayés dans l'IC depuis 1975(145), les études n'étaient pas contrôlées et une controverse s'est rapidement engagée sur la réalité de cet effet ainsi que sur son mécanisme. Mais ce n'est qu'après la publication de l'essai randomisé multicentrique concernant le bénéfice du métoprolol en 1993 que les BB ont été officiellement approuvés pour la prise en charge de l'IC congestive chronique (146). Parallèlement, d'autres études étaient également en cours et la publication de l'étude CONSENSUS en 1987 a été marquante dans le traitement de l'IC où l'accent est passé d'une prise en charge symptomatique à une prise en charge plus rationnelle basée sur la physiopathologie en présentant les bénéfices des IEC sur la mortalité chez les patients atteints d'ICFER (147). Suivra ensuite l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) dans la prise en charge de l'IC après la publication d'un essai clinique montrant son bénéfice sur la mortalité totale en 2001 (148). Par la suite, des avantages pronostiques supplémentaires ont été montrés lorsque les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) étaient associés à un IEC et à un traitement BB (149). Dans les années 2000, plusieurs nouveaux médicaments ont été introduits pour le traitement de l'IC. Parmi ceux-ci, l'ivabradine, un inhibiteur qui agit sur le courant I_f du nœud sino-auriculaire, réduisant ainsi la fréquence cardiaque indépendamment de l'utilisation d'un BB (150). De même, le tolvaptan un antagoniste oral des récepteurs de la vasopressine-2 avec une activité aquarétique, montre un effet bénéfique dans la décongestion des patients atteints d'IC aiguë (151).

Parallèlement à ces progrès thérapeutiques et dans le but de formuler des modalités de traitement fondées sur l'état actuel des connaissances, l'ESC publie depuis 1997 des recommandations de prise en charge pratique de l'IC, régulièrement mises à jour. L'essentiel de ces recommandations de prise en charge médicamenteuse est présenté dans le tableau 5. Les IEC sont considérés comme la référence de la prise en charge de l'IC et sont au cœur des recommandations de l'ESC depuis 1997. Les ARA II ont été mentionnés pour la première fois en 2001 et ont été recommandés depuis lors pour les patients intolérants aux IEC, notamment en cas de toux persistante ou invalidante sous IEC. Les BB sont recommandés depuis 2001 et réduisent la mortalité et la morbidité chez les patients symptomatiques avec ICFER, en complément d'un IEC. La spironolactone, un ARM, était mentionné uniquement dans la section des diurétiques dans les recommandations de 1997, pour son rôle dans la réduction de la volémie et donc des symptômes d'IC. Ensuite, après les années 2000, des essais cliniques spécifiques de cette classe de médicaments ont montré un effet bénéfique indépendamment de leur action diurétique, et elle est devenue centrale dans le traitement des patients atteints d'ICFER de classe NYHA III et IV, dans les recommandations de 2001, 2005 et 2008. Dans les recommandations de 2012, suite à l'Essai EMPHASIS-HF, les indications des ARM ont été élargies pour les patients IC de classe NYHA II, et ces molécules sont depuis indiquées chez tous les patients de classe NYHA II-IV et une FEVG \leq 35%, avec symptômes persistants malgré le traitement IEC (ou ARB) et BB. Ces développements historiques ont conduit à ce que IEC/ARA II, BB et ARM, forment de nos jours la pierre angulaire du traitement pharmacologique des patients en ICFER.

En revanche, bien qu'il y ait eu des développements constants concernant le traitement pharmacologique des patients ICFER, aucun médicament n'a montré de bénéfice de survie clair chez les patients atteints d'ICFEP. À l'heure actuelle, la thérapie médicamenteuse dans

l'ICFEP se concentre sur le contrôle des symptômes et le traitement des facteurs de risque et des comorbidités.

Tableau 5 : Évolution des recommandations de la ESC concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque entre 1997 et 2016

	1997 (152)	2001 (153)	2005 (154)	2008 (155)	2012 (156)	2016 (2)
IEC	Thérapie de première ligne chez les patients à FEVG réduite qui présentent une fatigue ou une dyspnée légère sur effort sans signes et symptômes de surcharge volumique.	Thérapie de première ligne chez les patients présentant une dysfonction systolique exprimée par une FEVG <40–45%.	Thérapie de première ligne chez les patients présentant une dysfonction systolique exprimée par une FEVG <40–45%, en présence ou absence de symptômes cliniques.	Sauf contre-indication ou intolérance, un IEC doit être utilisé chez tous les patients avec IC symptomatique et un FEVG ≤ 40%.	Un BB et un IEC doivent être démarrés ensemble dès que possible après le diagnostic d'une ICFER.	Les IEC réduisent la mortalité et la morbidité chez les patients ICFER et sont conseillés sauf si contre-indiqués ou mal tolérés chez tous les patients symptomatiques.
ARA II	Non mentionné	Peuvent être considérés chez les patients symptomatiques intolérants aux IEC. Cependant, il n'est pas clair si les ARA II sont aussi efficaces que les IEC sur la réduction de la mortalité.	Peuvent être utilisés comme une alternative aux IEC dans le traitement des patients symptomatiques intolérants aux IEC afin d'améliorer la morbidité et la mortalité.	Recommandés comme alternative chez les patients intolérants aux IEC. Chez ces patients, ils réduisent le risque de décès pour cause cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour aggravation d'IC.	Recommandés pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et le risque de décès prématuré chez les patients à FEVG ≤ 40% et intolérants aux IEC à cause de la toux.	Recommandés pour réduire le risque d'hospitalisation et le décès pour cause cardiovasculaire chez les patients avec ICFER symptomatiques intolérants aux IEC.

BB	L'effet des BB dans l'IC a été étudié principalement dans les cardiomyopathies dilatées idiopathiques et donc les recommandations d'utilisation des BB étaient limitées à ces patients.	Recommandés pour le traitement de tous les patients présentant une IC stable, légère, ou sévère, d'origine ischémique ou non ischémique, et FEVG réduite, dans les classes NYHA II à IV, en plus des diurétiques et des IEC, sauf en cas de contre-indications.	Doivent être considérés pour le traitement de tous patients (NYHA II – IV) avec une IC stable, légère, ou sévère, d'origine ischémique ou non, et FEVG réduite, en plus du traitement standard de diurétiques et IEC, sauf en cas de contre-indications.	Sauf si contre-indiqué ou non toléré, un BB doit être utilisé chez tous les patients IC symptomatique Avec une FEVG ≤ 40%.	Un BB et un IEC doivent être démarrés ensemble dès que possible après le diagnostic d'une ICFER.	Les BB améliorent la survie chez les patients ICFER et sont recommandés pour le traitement de chaque patient avec ICFER, sauf contre-indication ou intolérance.
ARM	Dans l'IC sévère, l'ajout d'une petite dose de spironolactone aux IEC et diurétiques peut être utile, en absence d'hyperkaliémie.	Recommandés dans l'IC avancée (NYHA III-IV), en plus des IEC et diurétiques pour améliorer la survie et la morbidité des patients.	Recommandés en plus des IEC, BB et diurétiques dans l'IC avancée (NYHA III – IV) avec dysfonctionnement systolique pour améliorer la survie et la morbidité des patients.	Sauf si contre-indiqué ou non toléré, l'ajout d'une faible dose d'un ARM devrait être considéré chez tous patients avec une FEVG ≤ 35% et une IC sévère et symptomatique, c'est-à-dire	Recommandés potentiellement tous les patients de classe NYHA II-IV et une FEVG ≤ 35%, avec symptômes persistants	Recommandés potentiellement chez tous les patients ICFER de classe NYHA II-IV avec une FEVG ≤ 35%, avec symptômes persistants malgré le traitement IEC (ou ARB) et BB.

					une classe NYHA III ou IV, dans le cas d'absence d'hyperkaliémie et de tout dysfonctionnement rénal important.	malgré le traitement IEC (ou ARB) et BB.	
Eplérénone	au lieu de	Non mentionné	L'éplérénone, avec une affinité plus faible pour les récepteurs androgène et progestérone que la spironolactone, peut réduire la risque de gynécomastie, mais a besoin de plus d'évaluation.	Non mentionné	L'indication principale de l'éplérénone est la survenue de gynécomastie causée par la spironolactone chez les hommes.	Les hommes traités avec la spironolactone pourront développer une gynécomastie (considérer l'éplérénone le cas échéant).	Les hommes traités avec la spironolactone pourront développer une gynécomastie (considérer l'éplérénone le cas échéant).

3. Thérapeutiques actuelles dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

L'approche de traitement de base pour l'ICFER est l'inhibition neuro-hormonale au moyen des IEC ou ARA II, de BB et d'ARM. Dans de nombreux essais contrôlés randomisés, cette stratégie thérapeutique s'est avérée efficace, conduisant à des recommandations de classe IA par l'ESC.

3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

La capacité des IEC, associés à d'autres médicaments de l'IC, à réduire la mortalité, a fait de cette classe de médicaments l'un des piliers du traitement de l'ICFER chez les patients exempts de toute contre-indication à leur utilisation.

Les IEC en inhibant le système-rénine-angiotensine-aldostérone, diminuent la résistance périphérique et réduisent la postcharge sur le myocarde défaillant en inhibant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, empêchant ainsi la vasoconstriction et provoquant la relaxation du système vasculaire. Les IEC bloquent également la kininase II, menant à une accumulation de bradykinine, qui elle-même favorise l'accumulation des prostaglandines (PGI₂ et PGE₂) et ainsi la vasodilatation périphérique (157).

Leur efficacité dans le traitement de l'IC a été établie par quatre essais cliniques de grande envergure résumés dans le tableau 6 (158–161) . Les IEC ont été utilisés dans ces études cliniques en plus des médicaments conventionnels tels que la digoxine, les vasodilatateurs, les diurétiques de l'anse, et les diurétiques épargneurs de potassium. Concrètement, les résultats de ces études ont démontré que les IEC exercent une action favorable sur les symptômes : amélioration de la qualité de vie liée à la santé des patients en diminuant la fréquence des hospitalisations pour IC et ralentissant la progression de la maladie chez les patients

initialement asymptomatiques. Mais surtout, ils ont un effet bénéfique très important sur la survie en diminuant la mortalité globale et mortalité cardiovasculaire. L'essai CONSENSUS (159), comparant l'énalapril au placebo, a montré une réduction du risque de mortalité globale de 27% ($p = 0,003$) et une diminution considérable du nombre de patients présentant une progression de l'ICFER. L'essai SOLVD (162) a démontré que l'addition d'énalapril au traitement digitalo-diurétique a permis d'éviter 50 décès prématurés et 350 hospitalisations pour 1 000 patients. Le suivi à 10 ans des patients de l'étude CONSENSUS 1(163) a permis de démontrer que l'effet bénéfique des IEC persistait à très long terme.

Les contre-indications absolues au traitement par IEC comprennent la sténose bilatérale de l'artère rénale et l'angio-oedème survenu au cours d'une utilisation antérieure d'IEC. Les effets indésirables à surveiller chez les patients utilisant des IEC comprennent les maux de tête, la toux, la diarrhée, les étourdissements et la fatigue; la plupart de ces effets sont transitoires et légers. Les événements indésirables plus graves du traitement par IEC incluent des augmentations réversibles de la créatinine sérique généralement de plus de $26.5 \mu\text{mol/L}$ (une augmentation de 25% de la créatinémie ou une baisse de 20% du débit de filtration glomérulaire) et une hypotension artérielle symptomatique, toutes deux liées aux effets hémodynamiques des IEC (144). Dans la plupart des cas, les taux de créatinine finissent par rester stables ou baisser pour retrouver leur niveau antérieur au début du traitement, et ne devraient pas conduire à l'arrêt du traitement, car le bénéfice du traitement chez ces patients est probablement largement maintenu (164). Ces événements sont particulièrement observés chez les patients avec IC sévère, ceux traités avec des doses élevées de diurétiques, des sujets âgés, et les malades avec hyponatrémie ou insuffisance rénale chronique préexistante. L'instauration du traitement avec augmentation posologique progressive et lente, et la surveillance régulière de la fonction rénale chez ces patients sont recommandées.

Des augmentations faibles mais significatives des taux du potassium sérique ont été notés dans les études cliniques (159), requérant une surveillance de la kaliémie chez tous les patients débutant un traitement par IEC et d'autant plus chez ceux présentant une hyperkaliémie de base (potassium supérieur à 5 mEq / L) et ceux recevant des suppléments potassiques concomitants ou des diurétiques épargneurs de potassium.

La stratégie posologique habituelle pour les IEC est une initiation à faible dose et une augmentation progressive à la dose cible de l'IC recommandée ou à la dose maximale tolérée.

Le bénéfice de la titration de dose d'IEC a été étudié dans l'essai ATLAS (165) (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*), où un traitement à faible dose avec du lisinopril a été comparé à un traitement à haute dose chez plus de 3 000 patients atteints d'ICFER. Les patients du groupe à forte dose présentaient un risque d'hospitalisation et de mortalité significativement plus faible, raison pour laquelle les recommandations préconisent de fortes doses d'IEC chez les patients en ICFER.

Tableau 6: Essais cliniques évaluant l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Etude	Année	Auteurs	Design	Patients	Effectif	Intervention	Référence	Critères de jugement principaux	Résultats	Durée
CONSENSUS (159)	1987	CONSENSUS Trial Study group	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles	NYHA class IV	253	Enalapril (2,5-40 mg/jour), n=127	Placebo, n=126	Mortalité totale	L'énalapril a réduit la mortalité en réduisant le risque relatif de 31% après un an (p = 0,001) et de 27% à la fin de l'étude (p = 0,003). L'énalapril a considérablement réduit les symptômes.	188 jours (moyenne)
SOLVD(162)	1991	SOLVD Investigators et al.	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé	FEVG ≤ 35%, NYHA class II-IV	2569	Enalapril (2,5 à 20 mg/jour), n=1285	Placebo, n=1284	Mortalité totale	L'énalapril a réduit le risque de mortalité de 16% (IC 95% 5-26).	4 ans

			contre placebo							
V-HeFT II (161)	1991	Cohn et collègue	Essai randomisé, en double aveugle	hommes traités par digoxine et diurétiques pour insuffisance cardiaque	804	Enalapril (20 mg/jour), n=403	300 mg d'hydralazine plus 160 mg d'isosorbide dinitrate par jour, n=401	Mortalité totale	La réduction du risque de mortalité était plus élevée avec l'énalapril (18%) qu'avec l'association hydralazine/ isosorbide dinitrate (25%) (P=0,016)	2,5 ans (moyenne)
SOLVD-Prevention(158)	1992	SOLVD Investigators et al.	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	FEVG ≤ 35%	4228	Enalapril (2,5 à 20 mg/jour), n=2111	Placebo, n=2117	Mortalité totale, hospitalisations pour insuffisance cardiaque	La réduction de mortalité n'était pas significative entre les deux groupes, l'énalapril a réduit le risque d'hospitalisation	37,4 mois (moyenne)

									s de 36%, IC 95% 22-46).	
Survival and Ventricular Enlargement Trial (166)	1992	Pfeffer et collègue	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	patients présentant un infarctus aigu du myocarde et une dysfonction ventriculaire gauche	2231	Captopril (25 à 50 mg 3 fois/jour) n=1115	Placebo n= 1116	Mortalité totale et mortalité cardiovasculaire	Le captopril a réduit significativement le risque de mortalité totale de 19% (IC 95% 3-32, p=0,019), et de 21% (IC 95% 5-35, p=0,014) le risque de mortalité cardiovasculaire	42 mois
AIRE(167)	1993	Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	Patients montrant des signes cliniques d'IC après un infarctus du myocarde	2006	Ramipril (2,5 à 10 mg/jour), n=1014	Placebo, n=992	Mortalité totale	Le ramipril a réduit significativement le risque de mortalité de 27% (IC 95% 11-40, p=0,002).	6 mois

TRACE (168)	1994	The TRACE Study Group	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	Patients présentant un infarctus aigu du myocarde et une dysfonction ventriculaire gauche	1749	Trandolapril (1 à 2 mg/jour) n= 876	n=873	Mortalité totale, cardiovasculaire et mort subite	Le trandolapril a réduit le risque de décès (risque relatif 0,78 IC à 95%, 0,67 - 0,91 ; P=0,001). Le trandolapril a également réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire (risque relatif, 0,75; IC 95%, 0,63 - 0,89; p = 0,001) et de mort subite (risque relatif, 0,76; IC 95%, 0,59 à 0,98; p = 0,03)	24 à 50 m
-------------	------	-----------------------	---	---	------	--	-------	---	--	-----------

3.2. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les ARA II inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone en bloquant la liaison de l'angiotensine II à son récepteur, ce qui entraîne à son tour une vasoconstriction et empêche la libération d'aldostérone.

Bien que leur mécanisme d'action soit similaire à celui des IEC, les ARA II ne provoquent pas d'inhibition de la kininase, ce qui réduit l'incidence de la toux par rapport aux IEC. Les recommandations de l'ESC préconisent l'utilisation des ARA II, à la place des IEC, uniquement chez les patients intolérants aux IEC en raison de la toux ou de contre-indication liée à un antécédent d'œdème de Quincke (2).

L'essentiel des études cliniques évaluant l'effet des ARA II est présenté dans le tableau 7. L'évaluation du losartan dans l'étude ELITE (169) a été le premier essai à comparer directement les effets d'un ARA II à ceux d'un IEC dans le traitement de l'IC. Dans ELITE, 722 patients âgés présentant une IC symptomatique due à un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique qui n'avaient jamais été traités par des IEC ont été randomisés pour un traitement par losartan 50 mg, une fois par jour, ou par captopril 50 mg, trois fois par jour. Au cours des 48 semaines suivantes, la mortalité était significativement plus faible dans le groupe losartan que dans le groupe captopril. Cet avantage de survie était principalement dû à une réduction relative de 64% du risque de mort cardiaque subite dans le groupe losartan par rapport au groupe captopril ($P < 0,05$). Alors que ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle le blocage des récepteurs de l'angiotensine II est supérieur aux IEC dans le traitement de l'IC, cette conclusion était basée sur un nombre relativement restreint d'événements qui

n'étaient pas le critère principal de l'étude. Par conséquent, une étude plus large, ELITE II, a été menée.

ELITE II (170) était une étude similaire dans laquelle 3 152 patients atteints d'IC de classe NYHA II à IV ont été recrutés et suivis pendant une durée médiane de 1,5 an. Par contraste avec les résultats de l'étude initiale, aucun avantage de survie du traitement losartan a été trouvé. L'ARA II a toutefois été mieux toléré que les IEC dans les études ELITE et ELITE II. Moins de patients se sont retirés des études en raison d'événements indésirables et le retrait pour toux était presque inexistant dans les groupes losartan (environ 0,5% contre environ 3,2% dans les groupes captopril, $P < 0,001$).

L'essai CHARM de 2003 est l'un des essais majeurs évaluant le candésartan chez les patients atteints d'ICFER intolérants aux IEC. Ses résultats ont montré que l'utilisation du candésartan était associée à une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour IC de l'ordre de 33% (HR 0,77- IC 95% 0,67-0,89) (171).

Tableau 7 : Essais cliniques évaluant l'effet des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Etude	année	Auteurs	Design	Patients	Effectif	Intervention	Référence	Critères de jugement principaux	Résultats	Durée
ELITE (169)	1997	Pitt et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	patients âgés de 65 ans ou plus, NYHA II-IV et FEVG $\leq 40\%$	722	losartan (50mg/jour), n=352	Captopril, n=370	Mortalité et Hospitalisations pour IC, mortalité totale	Différence non significative pour mortalité et hospitalisation pour IC (réduction du risque de 32% IC à 95% -4% à + 55%, p = 0,075) ; réduction significative de la mortalité totale (réduction du risque de 46% IC à 95% - 5% à 69 %, p = 0,035) ;	48 semaines
ELITE II (170)	2000	Pitt et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	patients âgés de 60 ans ou plus, NYHA II-IV et	3152	losartan (50mg/jour), n=1578	Captopril, n=1574	mortalité totale	différence non significative (hazard ratios 1,13 IC à 95,7% 0,95-1,35, p = 0,16)	1,5 ans

Val-HeFT (148)	2001	Cohn et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles	FEVG ≤40% NYHA class II-IV	5 010	Valsartan (160 mg 2 fois/jour), n=2 511	Placebo, n=2 499	Mortalité totale, Morbi-mortalité	Le valsartan a réduit le critère d'évaluation composite morbi-mortalité (risque relatif 0,87 IC à 97,5% 0,77-0,97). Le valsartan a également amélioré les signes et symptômes cliniques.	23 mois (moyenne)
CHARM-Alternative trial (171)	2003	Granger et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA II-IV et FEVG ≤40%	2 028	Candesartan (32 mg candesartan 1 fois/jour), n=1 013	Placebo, n=1 015	Mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Candesartan a réduit la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour IC ; HR 0,77- IC 95% 0,67-0,89	33,7 (médiane)
PARADIGM-HF(172)	2014	McMurrary et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA II-IV et FEVG ≤40%	8 399	Valsartan/sacubitril (200 mg 2 fois/jours), n=914	Enalapril (10 mg 2 fois/jour), n=117	Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Valsatran/sacubitril a réduit la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation pour IC HR 0,80 IC 95% 0,73–0,87	27 mois (médiane)

3.3. Les bêta-bloquants

Contrairement aux IEC, les BB n'ont pas d'effet de classe et les preuves d'effets bénéfiques dans le traitement de l'IC n'ont été rapportées que pour le bisoprolol, le métoprolol à libération prolongée, le carvedilol et le nébivolol ; ce qui a conduit à leur inclusion dans les recommandations de prise en charge de l'IC en tant qu'agents de première intention chez tous les patients atteints d'ICFER pour réduire la morbidité et la mortalité des patients (2).

L'une des premières modifications neuro-hormonales de l'IC est l'activation sympathique. Les BB agissent en bloquant tous le récepteur β_1 -adrénergique situé sur le cœur, ce qui empêche le remodelage ventriculaire favorisé par le système rénine-angiotensine-aldostérone stimulé et le système sympathique. Alors que le métoprolol, bisoprolol et nébivolol sont sélectifs pour le récepteur β_1 , le carvedilol bloque également les récepteurs β_2 et α_1 , entraînant une vasodilatation (166).

L'essentiel des essais cliniques concernant ces molécules est présenté dans le tableau 8. Le bisoprolol a été évalué dans l'essai CIBIS puis dans l'essai CIBIS-II montrant une réduction du risque de mortalité globale de 33% (HR 0,66 IC 95% 0,54-0,81). Également, l'essai MERIT-HF évaluant l'effet du succinate de métoprolol a démontré une réduction de la mortalité totale de l'ordre de 33% (HR 0,66 IC 95% 0,53-0,81). L'essai *U.S. Carvedilol Heart Failure Study*, a montré en plus de la réduction de la mortalité totale, une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation de l'ordre de 27% (HR 0,73 IC 95% 0,55-0,97). L'étude des effets du nébivolol sur la mortalité totale ou hospitalisation cardiovasculaire chez des personnes âgées atteintes d'IC dans l'essai SENIORS a montré une réduction de 14 % (HR 0,86 IC 95% 0,74-0,99) de critère de jugement.

Selon les recommandations de l'ESC, les BB et les IEC sont complémentaires et doivent être démarrés ensemble dès que le diagnostic d'ICFER est posé. Il n'existe aucune preuve favorisant l'initiation d'un traitement avec un BB avant l'introduction d'un IEC (178). Les doses des BB doivent être progressivement augmentées jusqu'à atteindre la dose maximale préconisée (ou tolérée), sous surveillance de la fréquence cardiaque. Une majoration transitoire de la fatigue, l'apparition d'une hypotension ou d'une bradycardie peuvent se produire pendant la période de titration et ne remettent pas en cause le bénéfice attendu.

Les BB sont contre indiqués en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire, de bradycardies sévères ou d'un syndrome de Raynaud. Ces molécules sont partiellement contre-indiqués dans l'asthme, mais ne sont pas contre indiqués dans la BPCO, bien qu'un antagoniste plus sélectif des récepteurs β_1 -adrénergiques (c'est-à-dire le bisoprolol, le succinate de métoprolol ou le nébivolol) soit préféré (2). La contre-indication aux BB dans l'asthme est basée sur de petites séries de cas publiées dans les années 1980 et à la fin des années 1990 avec des doses initiales très élevées chez des jeunes patients souffrant d'asthme sévère. En pratique clinique, commencer par de faibles doses de BB cardiosélectifs combinées à une surveillance étroite des signes d'obstruction des voies respiratoires (respiration sifflante, essoufflement avec allongement de l'expiration) peut permettre l'utilisation de BB dans l'ICFER, en particulier chez les personnes âgées. Par conséquent, selon le rapport de stratégie globale 2015 GINA (179), l'asthme n'est pas une contre-indication absolue, mais ces médicaments ne doivent être utilisés que sous surveillance médicale étroite.

Tableau 8: Essais cliniques évaluant l'effet des bêtabloquants dans insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Etude	Année	Auteurs	Design	Patients	Effectif	Intervention	Référence	Critères de jugement principaux	Résultats	Durée
U.S. Carvedilol Heart Failure Study(176)	1996	Packer et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, randomisation stratifiée	FEVG ≤ 35%.	1094	Carvedilol (6,25 mg 2 fois/jour), n=696	Placebo, n=398	Mortalité totale, mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations	Le carvedilol a réduit le risque de mortalité totale de 65% (HR 0,35 IC 95% 0,2-0,61)et de 27% (HR 0,73 IC 95% 0,55-0,97) pour mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations	12 mois
CIBIS-II (180)	1999	CIBIS-II Investigators	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA III-IV, FEVG ≤35%	2647	Bisoprolol (1,25 mg), n=1327	Placebo, n=1320	Mortalité totale	Le bisoprolol a réduit la mortalité totale (HR 0,66 IC 95% 0,54-0,81).	1,3 années (moyenne)
MERIT-HF(173)	1999	MERIT-HF	Essai randomisé	NYHA II-IV,	3991	Metoprolol CR/XL 12,5	Placebo, n=2001	Mortalité totale	Le Metoprolol a réduit la	1an (moyenne)

Study Group	, en double aveugle, contrôlé contre placebo	FEVG ≤40%			mg (NYHA III-IV) ou 25,0 mg 1 fois/jour (NYHA II), n=1990				mortalité totale HR 0,66 IC 95% 0,53-0,81)
COPERNICUS (176)	2001 Packer et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	FEVG <25%	2289	Carvedilol (25 mg 2 fois/jour), n=1156	Placebo, n=1133	Mortalité totale	Le carvedilol a réduit la mortalité totale de 35% (IC 95% 19-48)	10,4 mois (moyenne)
SENIORS (181)	2005 Flather et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles	Patients ages plus que 70 ans, FEVG ≤35%)	2128	Nebivolol (10 mg 1 fois/jour), n=1067	Placebo, n=1061	Mortalité totale ou hospitalisation cardiovasculaire	Le nebivolol a réduit la mortalité totale ou hospitalisation cardiovasculaire (HR 0,86 IC 95% 0,74-0,99).	21 mois (moyenne)

3.4. Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ou antagonistes de l'aldostérone

L'aldostérone est l'une des hormones les plus importantes dans la physiopathologie de l'IC. Cette hormone stéroïdienne augmente la rétention hydro-sodée et facilite la perte du magnésium et du potassium. Elle est responsable de l'hypertrophie ventriculaire et de la fibrose myocardique conduisant au développement et à la progression de l'ICFER (182). Deux antagonistes des récepteurs de l'aldostérone sont actuellement disponibles : la spironolactone et l'éplérénone. La spironolactone est un antagoniste non sélectif de l'aldostérone, tandis que l'éplérénone est sélective pour le récepteur de l'aldostérone. Bien que les IEC bloquent aussi la libération de l'aldostérone, les preuves indiquent que leur effet sur l'aldostérone n'est que transitoire (183). L'utilisation des ARM peut ralentir la progression de l'IC et empêcher ou inverser le remodelage cardiaque.

L'essentiel des essais cliniques concernant les ARM est présenté dans le tableau 9 (149,184,185). Les résultats des essais RALES et EPHESUS réalisés chez des patients avec ICFER sévère, ont montré une réduction de la mortalité, des hospitalisations, et des réductions significatives de la mort subite d'origine cardiaque chez les patients recevant des ARM. Par conséquent, l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par les ARM, est devenue une étape importante dans le traitement actuel de l'IC chez les patients en stade sévère (NYHA classe III et IV) atteints d'ICFER en plus des IEC ou des ARA II, et des bêtabloquants.

Dans le cadre de l'étude EMPHASIS-HF, Zannad et al. ont montré que les patients avec ICFER à des stades moins sévères (NYHA classe II) pourraient bénéficier aussi de l'ajout des ARM à la bithérapie médicamenteuse IEC et BB. Le critère d'évaluation composite (mortalité

cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC) était significativement inférieur (HR 0,63 IC 95% 0,62-0,93) dans le groupe éplérénone par rapport au groupe placebo. De plus, la mortalité toutes causes (HR 0,76 IC 95% 0,62-0,93), la mortalité cardiovasculaire (HR 0,76 IC 95% 0,61-0,94), les hospitalisations toutes causes (HR 0,77 IC 95% 0,67-0,98) et les hospitalisations pour cause d'IC (HR 0,58 IC 95% 0,47-0,70) ont également été significativement réduites. Ces résultats ont conduit à recommander l'administration d'un ARM à tous les patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite (FEVG \leq 35%) et des symptômes persistants (NYHA classe II – IV) malgré un traitement avec un IEC (ou un ARA II) et un BB à des posologies optimales, sauf en cas de contre-indication (2).

L'effet indésirable le plus important d'un traitement par les ARM est l'hyperkaliémie, d'autant qu'il serait ajouté à un IEC ou un ARAII, eux-mêmes hyperkaliémiant (augmentant ainsi le risque de troubles du rythme et/ou de la conduction pouvant conduire au décès) (186). Par conséquent, l'approche thérapeutique doit être initiée avec prudence chez les patients en ICFER présentant une hyperkaliémie ($>$ 5,0 mmol / L) et chez les ceux présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 mL / min). La fonction rénale et les électrolytes doivent être contrôlés régulièrement lors de l'initiation d'un traitement par antagoniste de l'aldostérone. En plus des ARM ayant fait preuve de leur efficacité dans l'ICFER, c'est-à-dire la spironolactone et l'éplérénone, une nouvelle molécule, la finérénone, a été mise sur le marché et a une structure non stéroïdienne. En raison de cette structure différente, le traitement par la finérénone présente moins d'effets indésirables surtout au niveau du rein; cependant, les résultats des études en cours n'ont pas encore été probants (187).

Tableau 9 : Essais cliniques évaluant l'effet des antagonistes du récepteur de l'aldostérone dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Etude	Année	Auteurs	Design	Patients	Effectif	Intervention	Référence	Critères de jugement principal	Résultats	Durée
RALES(149)	1999	Pitt et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA III-IV, FEVG ≤35%, traités par IEC et diurétique pour insuffisance cardiaque	1 663	Spironolactone (25 mg par jour), n=822	Placebo, n=841	Mortalité totale, hospitalisations	La spironolactone a réduit la mortalité totale (risque relatif 0,70 IC 95% 0,60-0,82) et les hospitalisations (risque relatif 0,65 IC 95% 0,54-0,77).	2 ans
EPHESUS (184)	2003	Pitt et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA III-IV, FEVG ≤35%, traités par IEC et diurétique pour insuffisance cardiaque	6 642	Eplerenone (25 mg par jour jusqu'à 50 mg/jour), n=3,319	Placebo, n=3313	Mortalité totale, Mortalité cardiovasculaire	L'éplérénone a réduit la mortalité totale (risque relatif 0,85 IC 95% 0,75-0,96) et cardiovasculaire (risque relatif	2 ans

EMPHASIS-HF(185)	2011	Zannad et collègues	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo	NYHA II, FEVG \leq 35%	2 737	Eplerenone (jusqu'à 50 mg/jour), n=1364	Placebo, n=1373	Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC	0,83 IC 95% 0,72-0,94). L'Eplérénone a réduit la mortalité cardiovasculaire ou hospitalization pour insuffisance cardiaque (HR 0,63 IC 95% 0,62-0,93)
------------------	------	---------------------	---	--------------------------	-------	---	-----------------	---	--

3.5. Les diurétiques

Bien que les effets des diurétiques sur la mortalité et la morbidité dans l'IC n'ont pas été étudiés dans des essais cliniques, ces molécules sont recommandées chez tous les patients en ICFER avec rétention hydrique pour améliorer les symptômes de congestion (2). Les diurétiques de l'anse, tels que le furosémide, sont les diurétiques de choix pour la plupart des patients. Ils agissent dans la branche ascendante de l'anse de Henlé pour inhiber la réabsorption du sodium et du chlore. En comparaison, les diurétiques thiazidiques sont moins puissants et ont donc un effet moins intense sur la diurèse et sur l'œdème (188). L'objectif de la thérapie diurétique est d'atteindre et de maintenir l'euvolémie avec la dose la plus faible possible. Les effets indésirables des diurétiques comprennent la déplétion hydro-sodée excessive avec hyponatrémie, l'hypotension artérielle, et la déplétion du sodium, du potassium, du magnésium, du chlore et du calcium. Les paramètres de surveillance de ces agents comprennent les mesures quotidiennes du poids et de la pression artérielle, et la surveillance périodique de la fonction rénale.

3.6. L'ivabradine, bloqueur du canal I_f

L'ivabradine est un inhibiteur des canaux I_f . Ces derniers contrôlent la fréquence cardiaque grâce à la modulation des neurotransmetteurs du système nerveux autonome, tels que l'épinéphrine. En inhibant les canaux I_f , l'ivabradine cible le nœud sino-auriculaire et ralentit le rythme sinusal (189). L'ivabradine a été évaluée chez des patients avec ICFER et en rythme sinusal (fréquence cardiaque ≥ 75 bpm) dans l'essai clinique SHIFT (150). L'administration

d'ivabradine en plus des IEC et BB a entraîné une diminution significative du critère composite hospitalisations pour IC ou mortalité cardiovasculaire (HR 0,82 IC 95% 0,75-0,90). De plus, la fonction ventriculaire gauche ainsi que la qualité de vie étaient améliorées par le traitement. Depuis la publication de ces résultats, l'ivabradine est recommandée par l'ESC depuis 2016 chez les patients atteints d'ICFER (FEVG \leq 35%), en rythme sinusal, avec une fréquence cardiaque au repos \geq 75 bpm, et souffrant de symptômes persistants malgré le traitement combiné comprenant un IEC (ou un ARB II), un BB et un ARM.

Les effets indésirables de cette molécule comprennent la bradycardie, la fibrillation auriculaire et une vision trouble. En raison de ces effets indésirables, ce médicament doit être évité chez les patients ayant une fréquence cardiaque $<$ 60 bpm au repos, une pression artérielle basse, une décompensation cardiaque, et un bloc sino auriculaire. La titration des BB à leur dose maximale tolérée avant l'initiation de l'ivabradine est importante pour un contrôle supplémentaire.

3.7. Les antagonistes de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine

Une nouvelle classe de médicaments a récemment vu le jour dans la thérapie de l'IC. Les ARNI (*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor*) sont une nouvelle classe de médicaments inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine. A ce jour, la première et la seule substance de cette classe est «LCZ696», qui comprend un ARA II (valsartan) et du sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine (190). La néprilysine est une endopeptidase qui métabolise les peptides vasoactifs endogènes, y compris les peptides natriurétiques, la bradykinine et la substance P en leurs métabolites inactifs. L'inhibition de la néprilysine augmente les niveaux de ces substances et diminue la vasoconstriction, la rétention de

sodium, la croissance anormale et le remodelage cardiaque. L'effet thérapeutique de l'ARNI est basé sur l'inhibition établie du système rénine-angiotensine-aldostérone et une augmentation des peptides natriurétiques endogènes en bloquant leur dégradation.

Les effets bénéfiques de cette molécule ont été comparé dans l'essai PARADIGM-HF (190) à un IEC (énalapril) chez des patients symptomatiques présentant une ICFER, avec des taux élevés des peptides natriurétiques (BNP) ≥ 150 pg / mL et un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 30 mL / min / $1,73$ m². Dans cette population, l'effet de l'ARNI s'est montré supérieur à l'IEC dans la réduction des hospitalisations, de la mortalité cardiovasculaire et totale. Dans ce cadre, l'ARNI est recommandé chez les patients correspondant à ce profil en remplacement de l'IEC.

L'association valsartan/sacubitril a été associée à un risque augmenté d'hypotension artérielle et, de façon non significative, à une augmentation des cas d'angio-oedème. A l'inverse, il y avait moins d'altération de la fonction rénale, d'hypokaliémie et de toux dans le groupe recevant l'ARNI comparé au groupe recevant l'IEC. L'association valsartan/sacubitril ne doit pas être prescrite en association avec les IEC. Il faut respecter une période de "wash-out" quand un traitement par IEC est relayé par du valsartan/sacubitril (190).

3.8. Les digitaliques

La digoxine est un glycoside cardiaque utilisé depuis plus de 200 ans. Elle inhibe la pompe sodium-potassium ATPase provoquant ainsi un effet inotrope positif (augmentation de la force et de la vitesse de contraction du myocarde) et désactivant les effets neuro-hormonaux (diminution des réponses sympathiques et du système rénine-angiotensine-aldostérone). Malgré l'utilisation intensive de la digoxine avant les années 90, son rôle et son utilité dans l'IC

ne sont pas établis. L'essai DIG (191) mené en 1993 est le seul essai clinique étudiant cette molécule. Les résultats de cet essai ont été interprétés comme neutre car la digoxine n'a pas eu d'effet sur la mortalité globale, bien que les hospitalisations pour IC étaient réduites de manière significative. Une analyse en sous-groupe récemment publiée de l'essai DIG a pu montrer que les patients présentant de faibles taux sériques de digoxine (0,5 à 0,9 ng / ml) bénéficiaient de cette thérapie, entraînant une évolution à la baisse dans les doses utilisées (192). La mortalité totale dans ce sous-groupe a été significativement réduite, tandis que les patients présentant des taux sériques élevés de digoxine ont présenté une mortalité plus élevée.

Selon les recommandations de l'ESC (2), la digoxine peut être envisagée chez les patients ICFER symptomatique et souffrant de fibrillation auriculaire, lorsque d'autres options thérapeutiques ne sont pas envisagées, pour réduire le risque d'hospitalisation. En effet, aucune étude clinique n'a encore été réalisée pour évaluer l'effet de la digoxine chez ces profils de patients, bien qu'une récente méta-analyse a conclu sur la base d'études observationnelles l'absence d'effet délétère de la digoxine sur la mortalité chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et d'IC concomitante(193). Actuellement, l'essai DIGIT-HF étudiant l'effet de la digoxine sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'IC sévère est en cours (194).

Les nombreux effets indésirables de la digoxine dépendent généralement de la dose et sont beaucoup moins fréquents lorsque le médicament est utilisé dans la gamme posologique recommandée. Cependant, une toxicité cardiaque, y compris un risque de bloc auriculo-ventriculaire, peut être observée dans la plage thérapeutique, en particulier si les patients présentent une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou une hypothyroïdie.

4. Traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

À ce jour, aucun essai clinique n'a démontré le bénéfice d'une thérapie médicamenteuse sur la mortalité chez les patients atteints d'ICFEP, et par conséquent aucun traitement spécifique n'est particulièrement adapté pour la prise en charge des patients. Selon les dernières recommandations de l'ESC, l'objectif thérapeutique principal est de soulager les symptômes (œdème, dyspnée) et d'améliorer le bien-être. Et dans ce cadre, les diurétiques sont recommandés aux doses les plus faibles possibles, pour améliorer la congestion, et soulager ainsi les symptômes et les signes d'IC.

La physiopathologie sous-jacente à l'ICFEP étant variée, ce syndrome est associé à différents phénotypes, y compris diverses maladies cardiovasculaires concomitantes (comme la fibrillation auriculaire, l'HTA, des maladies coronariennes) et des maladies non cardiovasculaires (comme le diabète, les maladies rénales chroniques, l'anémie, la BPCO et l'obésité) (195). Ainsi, le dépistage des comorbidités et le traitement adéquat de ces comorbidités sont les principales recommandations de l'ESC.

Les essais cliniques évaluant l'efficacité des médicaments recommandés dans l'ICFER ont tous échoué à démontrer un bénéfice pour les patients atteints d'ICFEP. Les essais cliniques se sont heurtés à la difficulté de définir l'ICFEP. Contrairement à la définition de l'ESC (FEVG \geq 50%), les principaux essais cliniques ont inclus des patients avec une FEVG \geq 45%. Cependant, il existe des préoccupations croissantes concernant la définition de l'ICFEP par la FEVG uniquement (196). En outre, il est essentiel de reconnaître l'ICFEP comme un syndrome hétérogène comprenant très probablement divers phénotypes physiopathologiques qui pourraient avoir besoin d'être traités différemment. Par conséquent, les futurs essais cliniques

devraient se concentrer sur des cohortes de patients dédiées et bien définies dont les critères d'inclusion ne devraient pas être basés uniquement sur la FEVG.

4.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Le traitement avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'ICFEP pourrait diminuer la fibrose myocardique dans l'hypertrophie ventriculaire gauche avec une amélioration concomitante de la fonction diastolique ventriculaire gauche (197). Trois grands essais cliniques ont été réalisés dans ce cadre. Cela comprenait l'évaluation du périndopril dans l'essai PEP-CHF(198) chez les personnes âgées souffrant d'IC chronique qui, malgré une absence de bénéfice sur le critère de jugement principal composite (hospitalisation ou mortalité totale), a démontré un bénéfice en ce qui concerne l'hospitalisation pour IC (HR 0,628, $p = 0,033$), l'amélioration de la classification NYHA ($p < 0,030$) et de la capacité d'exercice ($p = 0,011$). D'une manière similaire, dans l'étude CHARM Preserved (199), malgré une absence de bénéfice sur le critère jugement principal(mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC) ($p = 0,118$), le candésartan a réduit le risque d'hospitalisation($p = 0,017$) mais n'a pas modifié la mortalité ($p = 0,051$). Dans l'essai PRESERVE, l'irbésartan (200) n'a pas eu d'effet sur le critère de jugement principal composite (mortalité ou hospitalisation) sur 50 mois de suivi chez les patients ICFEP. Cependant, il faut noter que dans des études observationnelles sur de grandes cohortes, incluant également des patients ICFEP plus hétérogènes que ceux inclus dans les essais cliniques, l'utilisation des IEC et des ARA II s'est avérée efficace dans la réduction de la mortalité (11,201) .

Dans ce contexte, les sociétés savantes ne recommandent pas l'utilisation d'IEC ou d'ARAI pour le traitement spécifique de l'ICFEP, mais pour leurs effets reconnus sur les comorbidités telles que l'hypertension artérielle.

4.2. Les bêta-bloquants

Les implications physiopathologiques des BB dans l'ICFEP ne sont pas clairement comprises. Leurs avantages potentiels incluent la modulation du système nerveux sympathique, l'amélioration du remodelage ventriculaire et la diminution du risque d'arythmie (202). D'ailleurs, une fréquence cardiaque élevée au repos est un facteur de risque d'hospitalisation et de mortalité chez les patients atteints d'ICFEP (203). La réduction de la fréquence cardiaque peut améliorer le temps de remplissage du ventricule gauche et contribuer ainsi à l'amélioration de la perfusion coronaire. Par conséquent, le contrôle de la fréquence cardiaque et le maintien du rythme sinusal avec des BB sont considérés comme favorables pour les patients sujets à une fibrillation auriculaire (2).

Cependant, les preuves d'une utilisation généralisée des BB chez les patients atteints d'ICFEP sont contradictoires. Issue de l'essai SENIORS (181), une analyse de sous-groupe post hoc, a montré une diminution similaire du critère de jugement principal (mortalité totale ou l'hospitalisation pour maladie cardiovasculaire) avec le nébivolol chez les patients ICFEP et ICFER (204), bien que la fonction diastolique mesurée à l'échocardiographie soit restée inchangée. Dans l'étude ELLANDD, la diminution de la fréquence cardiaque par le nébivolol a amélioré la consommation d'oxygène mais n'a eu aucun effet favorable sur la performance physique (205). De même, les données issues de cohortes observationnelles ont fait état de résultats controversés. Dans l'observatoire OPTIMIZE (206), aucun bénéfice n'a été observé en ce qui concerne les taux de mortalité et de réadmissions chez les patients ayant une FE > 40%. Cependant, l'observatoire COHERE (207) ainsi qu'une récente méta-analyse d'essais cliniques et d'études observationnelles ont montré que les BB réduisaient le risque de mortalité de 21% (HR 0,79 IC 95% 0,56-0,95) chez les ICFEP (208).

Les recommandations actuelles de l'ESC ne préconisent pas un traitement par BB chez les tous les patients en ICFEP, mais seulement chez les patients présentant des comorbidités et des symptômes constituant une indication formelle aux BB, comme par exemple la tachycardie, la maladie coronarienne ou l'hypertension artérielle.

4.3. Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes

L'essai ALDO-DHF a montré que la spironolactone avait un impact bénéfique sur la fonction diastolique en diminuant l'hypertrophie ventriculaire gauche et les niveaux de NT-proBNP (209). Cependant, les symptômes de l'IC, la tolérance à l'effort et la qualité de vie n'ont pas été significativement améliorés par la spironolactone. Dans l'essai multicentrique TOPCAT (210), incluant 3 445 participants, la spironolactone n'a pas amélioré de manière significative le critère de jugement principal composite incluant la mortalité cardiovasculaire, l'arrêt cardiaque ou l'hospitalisation pour IC. Cependant, ces résultats pourraient avoir été biaisés par des probables déviations au protocole qui semblent importante dans certaines zones géographiques. Par rapport aux patients recrutés aux États-Unis, au Canada, au Brésil et en Argentine (les Amériques), les patients recrutés en Russie et en Géorgie présentaient des taux d'événements cliniques nettement inférieurs et leurs concentrations de canrenone, un métabolite actif de la spironolactone, étaient indétectables, suggérant des taux plus élevés de non-conformité au traitement à l'étude des patients (211). Ces résultats pourraient expliquer pourquoi les analyses en sous-groupe des participants TOPCAT issus des États-Unis, du Canada, du Brésil et d'Argentine ont montré des résultats significatifs sur la mortalité cardiovasculaire et l'hospitalisation (HR 0,65, IC 95% 0,49–0,87), à interpréter avec précaution s'agissant d'une analyse en sous-groupe.

Sur la base de ces données, les antagonistes de l'aldostérone ne sont actuellement pas recommandés chez les patients atteints d'ICFEP. Pour clarifier davantage le rôle de l'antagonisme de l'aldostérone dans l'ICFEP, l'essai de phase III SPIRIT-HF a été lancé par le Centre allemand de recherche cardiovasculaire (DZHK), pour évaluer l'effet de la spironolactone sur la mortalité et l'hospitalisation chez des patients ICFEP bien caractérisés.

5. Problématique : Traitement de l'insuffisance cardiaque en pratique clinique

L'écart entre les recommandations pour la pratique clinique et/ou consensus et la pratique médicale courante est large. Selon Clément Stone (212), cet écart peut s'expliquer par l'inertie clinique ou thérapeutique. Ce concept est défini comme le manque d'initiation du traitement ou de l'intensification des thérapies conformément aux recommandations cliniques publiées fondées sur des preuves pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Il s'agit d'un concept complexe influencé par de nombreux facteurs, y compris ceux liés au clinicien, au patient ou au système médical complexe en place, et il est observé dans la gestion des maladies chroniques telles que la diabète, l'hypertension et l'IC.

L'inertie clinique représente en fait le décalage majeur qui existe entre ce qui peut être montré dans un essai clinique, en conditions expérimentales, où les patients sont en général observants et les médecins guidés par un protocole, et les conditions de pratique courante autrement appelée « vraie vie », où le médecin choisit d'appliquer ou pas les recommandations et le patient choisit de suivre ou pas la prescription de son médecin. Pour augmenter la probabilité de recruter des échantillons homogènes de patients atteints d'IC et pour se conformer au principe d'équilibre clinique (équipose), les critères d'éligibilité des patients participant aux essais cliniques se sont considérablement réduits au fil du temps, altérant ainsi considérablement la représentativité des échantillons constitués (213,214). Ces critères de sélection permettent d'obtenir un échantillon très homogène qui favorise les conditions expérimentales de mise en évidence de la preuve d'efficacité mais ne permet pas de mesurer exactement l'effet qui sera observé en population plus hétérogène (plus âgée, présentant plus de comorbidités, de contre-indications aux traitements recommandés et de traitements concomitants) correspondant à la population générale des patients en IC.

Dans la pratique clinique de prise en charge de l'IC, bien que les médecins soient encouragés à suivre les recommandations, il a été observé à plusieurs reprises que la mise en pratique des recommandations prend du temps et les enquêtes suggèrent que la mise en œuvre des thérapies reste toujours sous-optimale. Plusieurs études ont évalué la conformité / l'adhésion des prescriptions médicamenteuses par rapport aux recommandations dans le contexte de l'IC, et les résultats de ces études varient en fonction de la période de l'étude, de la considération ou non de la FEVG ainsi que de l'origine des données considérées (ambulatoires, en entrée d'hospitalisation ou en sortie d'hospitalisation). L'essentiel de ces études est présenté dans le tableau 10.

Thilly et ses collègues (215) ont rapporté en 2000 que 51,8 % des patients hospitalisés pour IC en Lorraine étaient sous IEC lors de leur admission contre 71,0 % en sortie d'hospitalisation. L'enquête Française auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles en 2002 rapportait que seul 67 % des patients avec IC étaient sous IEC ou ARA II, 24 % étaient sous BB et 21 % sous ARM (216). Les données SNIIRAM de 2009 chez des patients hospitalisés pour IC indiquent une amélioration des taux de prescriptions en ambulatoire pour les BB et les ARM (217). Trente jours après hospitalisation, les taux de remboursement étaient de 67 % pour les IEC ou ARA II, 54% pour les BB et 34 % pour les ARM. L'étude IMPACT-RECO plus récente, étudiant les pratiques de cardiologues libéraux en France, indique des taux de prescription plus élevés chez les patients en ICFER: 71 % pour les IEC/ARA II, 65 % pour les BB et 35 % pour les ARM (5). Le registre américain ADHERE (218) a réalisé une démarche particulière, en présentant les taux de prescription chez les patients avec ICFER tout en considérant l'éligibilité au traitement compte tenu des contre-indications connues. Ses chiffres indiquent qu'à l'entrée d'hospitalisation, 64 % des patients étaient sous IEC/ARA II, 60 % sous BB et 19 % sous ARM.

En sortie d'hospitalisation, bien qu'on puisse s'attendre à des taux de prescriptions optimaux, les chiffres de ce même observatoire (ne considérant que les patients sans contre-indications) indiquent que seulement 83 % des patients avaient des IEC/ARA II, 71 % des BB et 30 % des ARM, et ceci peut être dû à l'ancienneté relative de cette étude, conduite entre 2002 et 2004. Une étude Autrichienne de 2014 (219), témoigne d'une évolution favorable des prescriptions des médicaments recommandées en sortie d'hospitalisation chez les patients avec ICFER avec notamment 90 % de patients recevant des IEC/ARA II, 88 % des BB, et 43 % des ARM.

Lorsque les résultats étaient présentés en fonction de la FEVG dans des études récentes, bien que les IEC/ARA II, BB et ARM soient plus prescrits dans l'ICFER que dans l'ICFEP, on remarque que les différences de prescription entre les deux types de syndromes ne dépassaient pas 20%. On retrouve dans un registre chinois (220), pour les IEC/ARA II, 68 % de prescription pour les patients avec ICFER, et 56 % pour les patients avec ICFEP, et pour les BB, 70 % chez les ICFER et 52 % chez les ICFEP. Les chiffres de l'observatoire européen *ESC Heart Failure Long-Term* (9) indique pour les IEC/ARA II 90 % chez les ICFER et 75 % chez les ICFEP, et pour les BB 93 % chez les ICFER et 75 % chez les ICFEP.

En plus des enquêtes transversales décrivant les taux de prescriptions des médicaments recommandées, quelques rares études ont évalué l'évolution de ces prescriptions uniquement sur deux points temporels successifs espacés au maximum d'un an.

Par exemple, en 2014, l'étude autrichienne *HIR Austria* (219) a évalué les changements de l'application des recommandations sur un an chez 1 751 patients ambulatoires atteints d'ICFER. L'utilisation des IEC n'était pas différente après un an (73 % contre 69 %), tandis que la prescription d'ARA II a augmenté de façon marquée (20 % contre 27 %), n'entraînant aucune différence dans l'utilisation des IEC/ARA II à un an (90 % contre 92 %). La proportion de

patients sous BB a augmenté au fil du temps (88 % contre 92 %), tandis que celle d'ARM a diminué (43 % contre 39 %).

Si la question de l'adhésion aux recommandations a été vastement traitée dans la littérature dans des études transversales, aucune étude ne s'est intéressée à l'évolution de l'adhésion aux recommandations dans l'ICFER en pratique courante au cours d'un suivi long, ni à l'impact pronostique à long terme de la poursuite ou de l'arrêt des médicaments recommandés. De même, concernant l'ICFEP, les pratiques de prescriptions des principaux médicaments et leur impact n'ont pas été décrits au cours d'un suivi long. C'est dans ce cadre-là que les études longitudinales forment un cadre d'étude pertinent et de meilleur niveau de preuve pour le suivi des patients et la description des pratiques thérapeutiques des cliniciens dans un contexte de prise en charge correspondant aux conditions de pratique courante. La cohorte EPICAL2, à partir de laquelle est construit ce travail de thèse, est la première à permettre un tel suivi des patients IC sur une durée de trois ans, et en considérant les prescriptions médicamenteuses à plusieurs temps de mesure au cours du suivi.

Tableau 10: Taux de prescriptions des principales classes thérapeutiques recommandés dans l'IC

Etude	Population	Fraction d'éjection considérée	Origines des données des taux mesurés	Taux de prescription des IEC/ARA II (%)	Taux de prescription des BB (%)	Taux de prescription des ARM (%)
IMPROVEMENT-HF 2002(221)	8 361 patients dans 15 pays européens	tous les patients avec IC	consultations chez médecins généralistes	60	34	20
Sentinelles France 2002 (51)	94 patients en France	Patients avec IC chronique	consultations chez médecins généralistes	67	24	21
ADHERE Etats-Unis 2002-2004 (218)	159 168 patients aux Etats-Unis	Patients avec ICFER (FEVG<40%)	Patients hospitalisés pour IC aigue, sans contre indications pour les traitements	Entrée d'hospitalisation :64 Sortie d'hospitalisation :83	Entrée d'hospitalisation :60 Sortie d'hospitalisation :71	Entrée d'hospitalisation :19 Sortie d'hospitalisation :30
MAHLER 2005(222)	1 410 patients dans 6 pays européens	tous les patients avec IC chronique	Consultations chez cardiologues	69	53	28

Cardiovascular Research Network 2005-2008 (223)	10 124 patients aux Etats Unis	Patients inscrits aux plans de santé avec IC incident	au moment du diagnostic d'IC et jusqu'à 90 jours par la suite	CFER : 78 ICFEP : 63	ICFER : 71 ICFEP : 72	ICFER : 22 ICFEP : 5
IMPACT RECO survey 2005 (5)	1 917 patients en France	Patients avec ICFER (FEVG<40%)	consultation chez cardiologues	71	65	35
Euro Hearth Failure Survey 2 en 2006 (224)	3 580 patients dans 30 pays européens	Tous les patients avec IC aigue	Entrée d'hospitalisation Sortie d'hospitalisation	55 71	43 61	28 47
FUTURE 2007-2008 (225)	1137 patients en France	Patients hospitalisés pour IC chronique :	Sortie d'hospitalisation	ICFER :72 ICFEP :65	ICFER :75 ICFEP :65	ICFER :33 ICFEP :22
Tuppin et al, France 2009 (217)	53 168 patients en France	Patients hospitalisés pour IC	Données SNIIRAM sur les 6 mois précédent l'hospitalisation	67	54	35

Austrian Heart Failure Registry 2006-2010 (219)	1 751 patients en Autriche	Patients avec ICFER (FEVG<40%)	patients se présentant dans des cliniques externes d'IC	Inclusion : 90 Un an de suivi : 92	Inclusion : 88 Un an de suivi : 92	Inclusion : 43 Un an de suivi : 39
ESC Heart Failure Long-Term Registry 2011-2015 (9)	9 134 patients dans 21 pays membres de l'ESC	Patients avec IC chronique	Consultations en centres de cardiologie	ICFER : 90 ICFEP : 75	ICFER : 93 ICFEP : 75	ICFER : 68 ICFEP : 34
China-HF Registry Chine 2012-2015 (226)	13 687 patients en Chine	Patients hospitalisés pour IC	Entrée d'hospitalisation	ICFER : 68 ICFEP : 56	ICFER : 70 ICFEP : 52	ICFER : 74 ICFEP : 49

6. Présentation de l'étude princeps : la cohorte EPICAL2

L'étude EPICAL2 (227) pour Épidémiologie et Pronostic de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë en Lorraine est une étude épidémiologique à visée descriptive, pronostique et évaluative ayant pour objectif de décrire les caractéristiques des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë et leur pronostic, d'identifier les facteurs pronostiques, et d'évaluer les modalités de prise en charge. Plus précisément, l'objectif est triple :

Objectif descriptif :

- Décrire les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients présentant une IC et résidant en Lorraine

Objectif pronostique :

- Décrire la morbi-mortalité à court et moyen termes de ces patients
- Identifier les principaux facteurs déterminant le pronostic vital

Objectif évaluatif :

- Evaluer l'impact pronostique de la prise en charge intra et extra-hospitalière. Les facteurs de prise en charge étudiés incluent les traitements médicamenteux et non médicamenteux (resynchronisation, valvuloplastie, transplantation cardiaque), mais également les modalités de prise en charge hospitalière et ambulatoire (suivi spécialisé, prise en charge multidisciplinaire en réseau de soins, participation à des programmes d'éducation thérapeutique).

6.1. Population, recrutement et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, prospective, sur une base populationnelle définie à l'échelle de l'ex région Lorraine.

Tous les médecins hospitaliers exerçant dans des services d'urgence, en unités de soins intensifs ou en services de réanimation (cardiaque ou médicale), en services de cardiologie, de médecine interne et de gériatrie de la région Lorraine ont été sollicités pour déclarer les patients répondant aux critères d'éligibilité pendant une durée de 1 an.

Au total, 21 établissements hospitaliers bénévoles répartis sur la région Lorraine ont participé à l'inclusion de 2 254 patients entre octobre 2011 et octobre 2012.

Les critères d'éligibilité des patients étaient les suivants :

1. Patients adultes (>18 ans),
2. Résidant en région Lorraine,
3. Admis dans les services/unités hospitaliers des urgences, de soins intensifs, réanimation, cardiologie, médecine interne ou gériatrie pour un syndrome d'IC aiguë,
4. Hospitalisés en services/unités de soins intensifs (USI), réanimation, cardiologie, médecine interne ou gériatrie et développant un syndrome d'IC aiguë en cours d'hospitalisation.

Le syndrome d'IC aiguë incluait tous les cas de :

- décompensation (ou aggravation) de l'IC chronique,
- stade avancé (sévère) de l'IC,
- œdème aigu du poumon,
- choc cardiogénique.

Seuls les syndrome d'IC aiguë survenant à la phase aiguë d'un syndrome coronarien, bien mieux documentés sur le plan épidémiologique, et pour lesquels la prise en charge est standardisée et spécifique n'étaient pas inclus dans cette étude.

6.2. Données recueillies lors de l'hospitalisation d'inclusion

Les données recueillies à partir des informations du dossier patient ou éventuellement auprès des médecins du service à l'inclusion étaient les suivantes :

- les caractéristiques socio-démographiques du patient : sexe, âge, indice de masse corporelle, département de résidence, type de résidence,
- les caractéristiques cliniques et paracliniques à l'entrée : Classe NYHA, fraction d'éjection ventriculaire gauche, œdème pulmonaire aigu, œdème périphérique, reflux hépato-jugulaire, HTA, bloc de branche gauche, fibrillation auriculaire ou flutter, bloc auriculo-ventriculaire, signes d'ischémie myocardique et d'hypertrophie ventriculaire gauche,
- les antécédents médicaux : les facteurs de risque cardiovasculaire tels que la dyslipidémie , l'hypertension, le tabagisme, l'abus d'alcool et les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire; les facteurs ischémiques précipitant la décompensation cardiaque, comme un syndrome coronarien avec ou sans élévation de ST ; antécédents d'IC, de syndrome coronarien aigu avec ou sans élévation du segment ST, d'accident vasculaire cérébral ou d' accident ischémique transitoire , de maladie artérielle périphérique ou d'autres affections cardiovasculaires (cardiopathie valvulaire, embolie pulmonaire et arythmie); interventions cardiovasculaires antérieures telles que la thérapie de resynchronisation cardiaque ou stimulation cardiaque; et des comorbidités telles que le diabète sucré, l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique, une insuffisance respiratoire chronique sévère, une maladie rénale chronique, un trouble dépressif, une hémopathie maligne, un cancer, une cirrhose, un ulcère gastro-duodéal et le SIDA,

- les caractéristiques biologiques (natrémie, BNP, hémoglobine),
- les traitements médicamenteux ou non à l'admission dans le service, pendant l'hospitalisation et à la sortie de l'hôpital,
- les traitements non médicamenteux programmés après la sortie (transplantation cardiaque, resynchronisation, valvuloplastie),
- les autres types d'interventions pendant l'hospitalisation (conseils diététiques, éducation thérapeutique, réadaptation),
- la durée de séjour en réanimation ou USI et à l'hôpital,
- l'état du patient à la sortie de l'hôpital (vivant ou décédé + date et cause du décès),
- la destination du patient (domicile ou transfert dans une autre structure),
- le type de prise en charge extra-hospitalière programmée (inclusion dans un réseau de soins, éducation thérapeutique, surveillance thérapeutique).

6.3. Données recueillies lors du suivi

Pour chaque patient sorti vivant d'hospitalisation, son devenir (hospitalisations, décès) a été recherché sur une période totale de 3 ans et plus particulièrement à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans après l'inclusion. Cette recherche s'est effectuée auprès du médecin traitant et, si nécessaire, auprès du patient et/ou de sa famille. A ces occasions, les données suivantes ont été recueillies :

- la date des dernières nouvelles,
- le statut vital du patient (et la date et la cause du décès le cas échéant),
- les prescriptions médicamenteuses pour IC.

La cause médicale de décès a été actualisée avec les informations du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) et du CépiDC Inserm.

Chapitre III : Résultats

Article 1 : Adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur un suivi de 36 mois, après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

1.1. Contexte et présentation

Comme indiqué précédemment, les recommandations de l'ESC concernant la prise en charge de l'ICFER sont clairement établies et régulièrement mises à jour. L'efficacité de l'adhésion à ces recommandations en termes de réduction des hospitalisations et de la mortalité a été démontrée dans plusieurs études (228,229). Par exemple, les résultats de l'observatoire international QUALIFY a montré que l'adhésion des médecins aux recommandations est associé à de meilleurs résultats cliniques au cours d'un suivi de 6 mois (8).

En dépit d'un traitement ayant fait la preuve de son efficacité, de nombreuses études observationnelles soulignent la présence d'un écart important entre les recommandations et l'application clinique dans la pratique courante. En effet, l'ICFER demeure sous-traitée avec un manque d'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses recommandées (3,4,230) et/ou leur prescription à trop faible dose (5). L'étude MAHLER (222) auprès de 1 410 patients de six pays européens a constaté un taux d'adhésion aux recommandations de l'ordre de 60%. Plus récemment, les données de l'observatoire *Get with the Guidelines-Heart Failure* (231) auprès de 158 922 patients ICFER aux États-Unis montrait que 20% recevaient la trithérapie IEC-BB-ARM et 44% la bithérapie IEC-BB.

Malgré une littérature fournie décrivant les taux de prescriptions des médicaments recommandés à un moment donné du suivi des patients, la question de l'évolution de ces prescriptions au cours du temps n'a pas été suffisamment explorée. En effet, seules quelques études se sont penchées sur la description de l'évolution des taux de prescriptions et ceci uniquement entre deux points de temps et sur un suivi ne dépassant pas un an.

Aucune information n'est disponible sur l'évolution de l'adhésion aux recommandations dans l'ICFER en pratique courante au cours d'un suivi plus long.

Dans ce contexte, les objectifs de ce premier travail ont été d'identifier les typologies des prescriptions médicamenteuses chez les patients atteints d'ICFER et de décrire l'évolution de ces typologies sur trois ans de suivi après une hospitalisation pour IC. Nous avons évalué le degré d'adhésion de ces prescriptions aux recommandations de l'ESC et identifié les caractéristiques des patients associées à ces profils en prenant comme référence le profil le moins conforme aux recommandations.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Article 1) sous la forme d'un article original dans la revue à comité de lecture *Pharmacoepidemiology and drug safety*, présenté dans sa forme publiée, ci-après (232). DOI: [10.1002/pds.4868](https://doi.org/10.1002/pds.4868)

Received: 3 August 2018 | Revised: 15 April 2019 | Accepted: 4 July 2019

DOI: 10.1002/pds.4868

ORIGINAL REPORT

WILEY

Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: Results from the EPICAL2 cohort study

Sarah Bitar^{1,2}  | Nelly Agrinier^{1,2} | François Alla^{1,2} | Patrick Rossignol^{3,4} | Alexandre Mebazaa^{4,5,6} | Nathalie Thilly^{2,7}

¹ CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie Clinique, Nancy, France

² Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France

³ CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Plurithématique, Nancy, France

⁴ F-CRIN INI-CRCT Network, Inserm U942, Paris, France

⁵ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

⁶ Département d'anesthésie et de réanimation, Hôpitaux Universitaires Saint-Louis Lariboisière, APHP, Paris, France

⁷ CHRU-Nancy, Université de Lorraine, Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique, Nancy, France

Correspondence

Sarah Bitar, Inserm CIC-1433 Clinical Epidemiology, CHRU de Nancy, Hopitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54 505 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
Email: sarah.bitar@hotmail.fr

Funding information

French National Research Agency (ANR), Grant/Award Number: ANR-15-RHU-0004

Abstract

Purpose: The purpose of the study is to describe the trajectories of oral medication prescriptions in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) over 3 years after discharge from hospitalization for heart failure. We then evaluated the adherence of these prescriptions to the European Society of Cardiology (ESC) guideline-recommended medications and identified patient characteristics associated with nonadherence.

Methods: We used data from the EPICAL2 cohort study. HFrEF patients who had completed prescriptions at discharge and at 6-month follow-up were included and followed for 36 months. The following medication agents were considered adherent to guidelines: renin-angiotensin system (RAS) blockers [angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or an angiotensin-receptor blocker (ARB)] plus a β -blocker (BB) or RAS blocker plus BB plus mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). The evolution of drug prescriptions and the adherence to ESC guidelines were assessed by using sequence analysis and clustering approaches. Patient characteristics associated with nonadherence were identified by logistic regression analyses.

Results: A typology of four therapeutic clusters was obtained, among which two clusters were adherent to recommendations and two were not. The adherent clusters consisted of bitherapy (RAS blockers-BB) and tritherapy (RAS blockers-BB-MRA) for about 64% of patients and remain stable over time. The nonadherent clusters consisted of nonprescription of BB for about 22% of patients or nonprescription of RAS blocker for about 14%. The main reason for nonprescription of BB was a concomitant obstructive airway disease (asthma or COPD) but was a concomitant chronic kidney disease for nonprescription of RAS blocker.

Conclusion: Adherence to guideline-recommended medications while being hospitalized is of great importance because prescriptions are quite stable over time after discharge. HFrEF patients are most often older, with various comorbidities, such as chronic kidney disease or asthma/COPD, which importantly limit physicians' ability to prescribe recommended drugs, leading to suboptimal adherence to guidelines.

KEYWORDS

heart failure with reduced ejection fraction, trajectories of medication prescriptions, adherence to guideline-recommended medications, associated factors, pharmacoepidemiology

1 | INTRODUCTION

Heart failure (HF) is a major public health problem, with increasing prevalence over the world; high mortality rates and recurrent hospitalizations are associated with a huge economic burden.¹⁻⁴ From the results of randomized controlled trials, the European Society of Cardiology (ESC) regularly publishes guidelines for managing HF; the last updates were released in 2016.²

Pharmacological treatment recommended for HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF) includes an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), or an angiotensin receptor blocker (ARB) in the case of ACEI intolerance, and a β -blocker (BB). Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are also recommended for patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) less than or equal to 35% remaining symptomatic despite an ACEI-BB bitherapy prescribed at recommended target doses.²

The adherence to pharmacological treatment recommended by ESC guidelines has been effective on both hospitalizations and all-cause mortality in several HF cohorts.⁵⁻⁷ For instance, results from the QUALIFY international registry showed that good adherence to guidelines was a strong predictor of better clinical outcomes during 6-month follow-up.⁶ However, various observational surveys have consistently reported a wide gap between guideline-directed therapies and real-world practices, with recommended medications often under-used⁸⁻¹¹ or used at suboptimal doses.^{12,13}

In all the abovementioned surveys, adherence to medication guidelines was assessed cross-sectionally (ie, at one specific time point; eg, at hospitalization discharge), or for a few other studies, longitudinal evolution was assessed by two time points.^{11,12} In addition, none of the surveys exceeded 1 year of follow-up. In a previous investigation, using the prospective cohort study *Epidémiologie et Pronostic dans l'Insuffisance Cardiaque Aigüe en Lorraine (EPICAL 2)*, we showed, in HFrEF patients, suboptimal adherence to medication guidelines at hospital discharge and low rates of a switch to optimal adherence at 6 months, which raises concerns about the evolution of the adherence to guidelines in long-term management.¹⁴

In this article, we used data from the same cohort to thoroughly assess the evolution of prescriptions of oral HF medications recommended by the ESC (ie, trajectories of drug prescriptions over time) in HFrEF patients from hospitalization discharge for HF to 3 years later and to identify patient characteristics associated with nonadherence.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Setting, design, and population

The EPICAL2 study was an observational, prospective, multicenter, and population-based cohort study, previously described in detail

Key points

- Prescription patterns in patients with heart failure and reduced ejection fraction were stable over the 36-month follow-up period after hospital discharge, which means that prescriptions delivered by hospital specialists at discharge are mostly renewed by ambulatory care physicians.
- The main reason for nonadherence to the recommended drug therapy was the presence of concomitant comorbidities such as obstructive airway disease (asthma or COPD) and chronic kidney disease.

elsewhere.^{14,15} Briefly, the cohort involved 21 volunteer hospitals all over the Lorraine region of northeast France (population 2 350 000 according to the 2012 census), which included patients hospitalized for acute HF or acute HF developing during hospitalization from October 2011 to October 2012. The EPICAL2 study enrolled 2254 consecutive adults with HF. Patients were then followed up for 3 years after discharge from the index hospitalization or until death if it occurred first. The objectives of this cohort study were first to describe morbidity and mortality in the short-term (0 to 6 months) and mid-term (up to 3 years) and to identify the main prognostic factors and second to assess the effectiveness of various aspects of HF care, in or out of hospital. For the present investigation, related to the second objective, we focused on the 354 HFrEF patients (defined by LVEF <40% at hospital admission), who had filled prescriptions at discharge and at 6-month follow-up (Figure 1).

All patients were informed about the study protocol and were free to refuse to be included in the cohort. This cohort study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the national ethics committees (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche no. 10.030, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés no. 9111069 and no. 9111069v1).

2.2 | Data collected

Sociodemographic, medical history, and clinical characteristics were collected at hospital admission. Therapeutic characteristics were repeated cross-sectional data, collected at hospital admission, discharge, 6, 12, 24, and 36 months after discharge. In-hospital data were extracted from medical records by using a standardized form, and follow-up therapeutic characteristics were collected after discharge

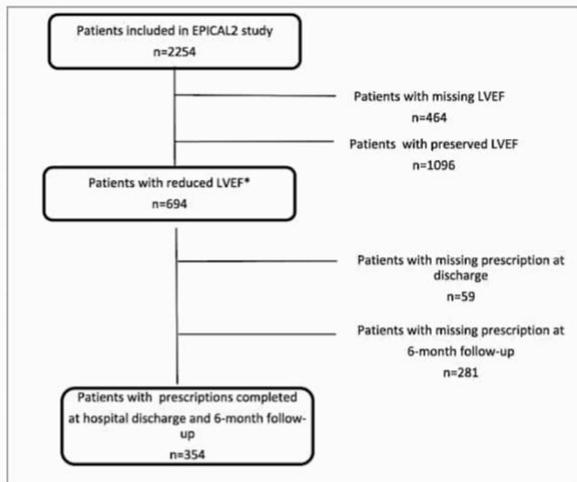


FIGURE 1 Flow chart of EPICAL2 heart failure patients with reduced ejection fraction and pharmacological prescriptions completed at hospital discharge and at 6-month follow-up. Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction. *Reduced LVEF defined as LVEF less than 40%

at the abovementioned times by interviewing patients' general practitioners.

2.2.1 | Sociodemographic characteristics

Sociodemographic data were sex, age, body mass index (BMI), area of residence, and type of residence (nursing home or community). Age and BMI were classified in three categories (age: ≤ 65 , 66-80, and > 80 years and BMI: underweight or normal [< 25 kg/m²], overweight [25-30 kg/m²], and obese [> 30 kg/m²]).

2.2.2 | Medical history

Medical history characteristics included history of HF; ischemic factors precipitating the index HF decompensation; cardiovascular risk factors or events such as dyslipidemia, smoking, alcohol abuse, hypertension, acute coronary syndrome with or without ST segment elevation, stroke, or transient ischemic attack; and comorbidities such as peripheral arterial disease, asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease, and diabetes mellitus. The Charlson index¹⁶ was calculated to assess the burden of comorbidities and then categorized into three categories (≤ 5 ; 6-8; ≥ 9).

2.2.3 | Clinical characteristics at hospital admission

Clinical characteristics consisted of the New York Heart Association (NYHA) class (I-II versus III-IV), acute pulmonary edema, peripheral edema, hepatojugular reflux, high blood pressure (defined as systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg), wide QRS complex (> 0.12 s), left bundle branch block, and LVEF classified into two categories ($\leq 35\%$ and $> 35\%$).

2.2.4 | Therapeutic characteristics and outcome of interest

Therapeutic characteristics consisted of main HF medications (ie, renin-angiotensin system [RAS] blockers, namely ACEI and ARB, BB, MRA, digoxin, and thiazide or loop diuretics).

The main outcome of interest was adherence to pharmacological treatment as recommended by the 2008 ESC guidelines,¹⁷ evaluated at hospital discharge, and 6, 12, 24, and 36 months by constructing drug prescription trajectories. The therapeutic care was considered adherent to guidelines if it consisted of a combination of an RAS blocker (ACEI or ARB) plus a BB or RAS blocker plus a BB plus MRA. Otherwise, it was considered nonadherent to guidelines.

2.3 | Statistical analysis

2.3.1 | Baseline characteristics

Sex, age, LVEF, NYHA class at admission, history of HF, and main HF medications prescribed at discharge (ACEI, ARB, BB, MRA, diuretics, and digoxin) were described overall by number (%) for categorical data and by means (SD) for quantitative data.

2.3.2 | Sequence analysis

A common approach to analyze change over time in categorical data such as therapeutic prescriptions is sequence analysis (SA), a nonparametric data-mining technique that determines pairwise distances among sequences.¹⁸ We used this approach consisting of the three following main steps:

1. *Setting states and sequences.* In our investigation, a state is defined as being, at one time-point (hospital discharge, 6, 12, 24, and 36 months), one therapeutic care among the eight following possible combinations of medications: (RAS blocker, BB, and MRA), (RAS blocker, and BB), (RAS blocker, and MRA), (BB, and MRA), (RAS blocker), (BB), (MRA), or none of the previous medications. Sequences refer to the drug prescriptions' trajectories over the follow-up (0 to 36 months).
2. In our sequences, 25%, 31%, and 47% of missing data on therapeutic care were found at 12-, 24-, and 36-month follow-up, respectively, and were mainly related to dropout due to death. Pattern of missing data, checked by using the SAS macro %missingPattern,¹⁹ was a monotone pattern (missing not at random). We opted not to create an additional state for these missing values to avoid the high level of dissimilarity between sequences ending with this specific state. Therefore, our data included right-truncated sequences of different lengths.
3. *Measuring dissimilarity between sequences.* We used optimal matching analysis to measure dissimilarity between sequences,¹⁸ which consists of assigning a cost to the number of operations necessary to create two identical sequences. Optimal matching

uses two types of operations: insertion or deletion (known as *indel*) and substitution, for which a specific cost is assigned. The minimal cost to create two identical sequences defines the dissimilarity between two sequences. In our investigation, the maximum substitution cost was at 0.77, and the *indel* cost was fixed at 1.²⁰

4. **Clustering sequences.** A hierarchical clustering was conducted using the Ward's criterion to group therapeutic sequences into clusters based on the previous calculated costs.²¹ We chose the partition with the highest relative loss of inertia, and the partition quality was assessed by using the average silhouette width, which varies from -1 (lowest quality = low coherence of assignments to clusters) to 1 (highest quality = high coherence of assignments to clusters).²²

Sequence analysis and clustering were performed with *TraMineR*, the *WeightedCluster*, and the *Cluster* packages in R v3.4.2.

2.3.3 | Characteristics of clusters

Patient characteristics were first compared between clusters previously obtained by using chi-squared test. On the basis of their most-frequent drug prescription trajectory, clusters were then classified as adherent or nonadherent to guidelines. Patient characteristics associated with each nonadherent cluster were identified by a two-step logistic regression analysis. Characteristics with $P < 0.20$ in bivariate analysis were candidates for multivariable modeling. In multivariable models, we used a backward selection process with $P < 0.05$ to stay in the model. These analyses were performed with SAS v9.4 (SAS Inst. Inc., Cary, NC).

3 | RESULTS

A total of 354 patients were included in the present investigation. Baseline characteristics are described in Table 1.

3.1 | Sequence analysis

The highest relative loss of inertia analysis of the hierarchical clustering was obtained with a typology of four therapeutic clusters represented in Figure 2. This partition produced a high-quality partition with an average silhouette width greater than 0.7. The detailed description of drug prescriptions in the four clusters is presented in Table 2. Overall, the first two clusters included most patients ($N = 226$; 63.8%) and consisted of drug prescription trajectories adherent to the ESC guidelines, whereas the last two clusters were mainly nonadherent.

The first cluster ($N = 136$; 38.4%) was represented by patients treated with a combination of an RAS blocker (ACEI or ARB) and a BB and was named "biotherapy." This bitherapy remained predominant in this cluster during the whole follow-up, with a frequency varying from 82% at hospital discharge to 64% at 36-month follow-up.

In the second cluster ($N = 90$; 25.4%), most patients were prescribed a combination of an RAS blocker, a BB, and an MRA, and this cluster was named "tritherapy." In this cluster, the tritherapy slightly decreased over time, from 84% at discharge to 60% at 36-month follow-up, in favor of an increase of the bitherapy (RAS blocker plus BB) from 8% to 16% over the same period.

In the third cluster ($N = 79$; 22.3%), named "RAS blockers," patients most often received an ACEI or an ARB, and this prescription pattern remained stable over time, with a mean of 48% of RAS prescription.

The fourth cluster ($N = 49$; 13.8%), named "BB," was first represented by patients receiving only BB, with a 63% mean BB prescription over time. The second prescription pattern emerging from this cluster was the bitherapy (ie, an RAS blocker plus a BB).

3.2 | Characteristics of patients according to the cluster

The description and comparison of patient characteristics by cluster are presented in Table 1. The "tritherapy cluster" included younger patients ($P < 0.0001$), more often with LVEF less than or equal to 35 ($P = 0.0067$), and fewer comorbidities (Charlson index ≤ 5 , $P < 0.0001$) than patients from other clusters. Patients from the "RAS blocker cluster" significantly more often had a pulmonary disease such as COPD or asthma ($P = 0.0003$), whereas those from the "BB cluster" significantly more often had chronic kidney disease (CKD) ($P = 0.0005$) than patients from other clusters ($P < 0.0001$).

3.3 | Patient characteristics associated with nonadherence to ESC guidelines

Patients from both clusters adherent to recommended-pharmacological treatments (bitherapy and tritherapy clusters) have similar clinical profiles, whereas the nonadherent clusters are fundamentally different, with a predominance of respiratory disease in the third cluster (RAS blocker cluster) and kidney disease in the fourth cluster (BB cluster). So, to identify patients' characteristics associated with nonadherence, we merged the two adherent clusters and did not merge the two nonadherent clusters.

Patient characteristics associated with nonadherence to ESC guidelines are presented in Table 3. As compared with patients from adherent clusters (bitherapy and tritherapy), patients from the "RAS blocker cluster" more often had COPD or asthma ($P < 0.0001$), more comorbidities (Charlson index, $P = 0.002$), and lower BMI ($P = 0.005$). Patients from the "BB cluster" more often had CKD ($P = 0.006$) and LVEF greater than 35% ($P = 0.037$) than patients from adherent clusters.

4 | DISCUSSION

In this current investigation on the evolution of drug prescription adherence to ESC guidelines over time in HFrEF patients, we report three major findings. First, adherence to guidelines was relatively high

TABLE 1 Sociodemographic, medical history, and clinical characteristics of clusters

	Overall, N = 354 (100%)		Bitherapy Cluster, N = 136 (38.4%)		Tritherapy Cluster, N = 90 (25.4%)		RAS Blocker Cluster, N = 79 (22.3%)		BB Cluster, N = 49 (13.8%)		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Sociodemographic characteristics											
Sex											0.3303
Male	230	65.0	88	64.7	65	72.2	47	59.5	30	61.2	
Female	124	35.0	48	35.3	25	27.8	32	40.5	19	38.8	
Age											<0.0001
≤65	85	24.0	33	23.6	39	42.3	9	10.2	8	14.4	
66-80	140	39.6	56	41.2	44	48.9	27	34.2	13	26.5	
>80	129	36.4	48	35.3	8	8.9	44	55.7	29	59.2	
BMI											0.1160
Underweight or normal	112	37.4	40	34.8	29	34.1	29	46.8	14	37.8	
Overweight	92	30.8	36	31.3	25	29.4	23	37.1	8	21.6	
Obese	95	31.8	39	33.9	31	36.5	10	16.1	15	40.5	
Area of residence											0.1151
Meurthe-et-Moselle	101	28.5	38	27.9	29	32.2	16	20.3	18	36.7	
Moselle	126	35.6	50	36.8	31	34.4	25	31.6	20	40.8	
Meuse or Vosges	127	35.9	48	35.3	30	33.3	38	48.1	11	22.4	
Living in a nursing home	23	6.6	8	6.1	1	1.1	7	9.0	7	14.3	0.0205
Medical history											
HF known before hospitalization	223	63.0	84	61.8	55	61.1	52	65.8	32	65.3	0.8945
Ischemic factors precipitating HF decompensation	127	36.0	50	36.8	27	30.0	31	39.2	19	38.8	0.5796
Dyslipidemia	153	43.2	66	48.5	40	44.4	29	36.7	18	36.7	0.2814
Smoking	162	45.8	58	42.6	55	61.1	34	43.0	15	30.6	0.0031
Alcohol abuse	55	15.5	20	14.7	19	21.1	12	15.2	4	8.2	0.2367
Hypertension	252	71.2	99	72.8	59	65.6	59	74.7	35	71.4	0.5652
Acute coronary syndrome ST+ or ST-	177	50.0	76	55.9	39	43.3	37	46.8	25	51.0	0.2817
Peripheral arterial disease	60	16.9	29	21.3	9	10.0	14	17.7	8	16.3	0.1730
COPD/asthma	82	23.2	22	16.2	16	17.8	32	40.5	12	24.5	0.0003
Chronic kidney disease	83	23.4	33	24.3	9	10.0	21	26.6	20	40.8	0.0005
Diabetes mellitus	16	4.5	49	36.0	30	33.3	22	27.8	18	36.7	0.6260
Charlson index											<0.0001
≤5	109	30.8	43	31.6	43	47.8	12	15.2	11	22.4	
5-9	106	29.9	40	29.4	30	33.3	26	32.9	10	20.4	
≥9	139	39.2	53	39.0	17	18.9	41	51.9	28	57.1	
Clinical characteristics at admission											
NYHA classes											0.2259
I-II	58	16.4	31	22.8	9	10.1	11	13.9	7	14.3	
III-IV	295	83.6	105	77.2	80	89.9	68	86.1	42	85.7	
Acute pulmonary edema	129	36.4	59	43.4	25	27.8	24	30.4	21	42.9	0.0488
Peripheral edema	224	63.3	85	62.5	55	61.1	50	63.3	34	69.4	0.8002
Hepatojugular reflux	42	12.2	22	16.7	7	8.0	8	10.3	5	10.4	0.2323
High blood pressure	84	24.0	40	29.6	16	18.2	18	22.8	10	20.8	0.2302

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Overall, N = 354 (100%)		Bitherapy Cluster, N = 136 (38.4%)		Tritherapy Cluster, N = 90 (25.4%)		RAS Blocker Cluster, N = 79 (22.3%)		BB Cluster, N = 49 (13.8%)		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Wide QRS complex	43	12.1	21	15.4	10	11.1	8	10.1	4	8.2	0.4745
Left bundle branch block	107	30.2	49	36.0	19	21.1	26	32.9	13	26.5	0.0977
LVEF, %											0.0067
≤35	314	88.7	119	87.5	88	97.8	69	86.0	39	79.6	
>35	40	11.3	17	12.5	2	2.2	11	14.0	10	20.4	

Abbreviations: BMI, body mass index; HF, heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NYHA, New York Heart Association; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Bold-Ital is used to indicate significant p values.

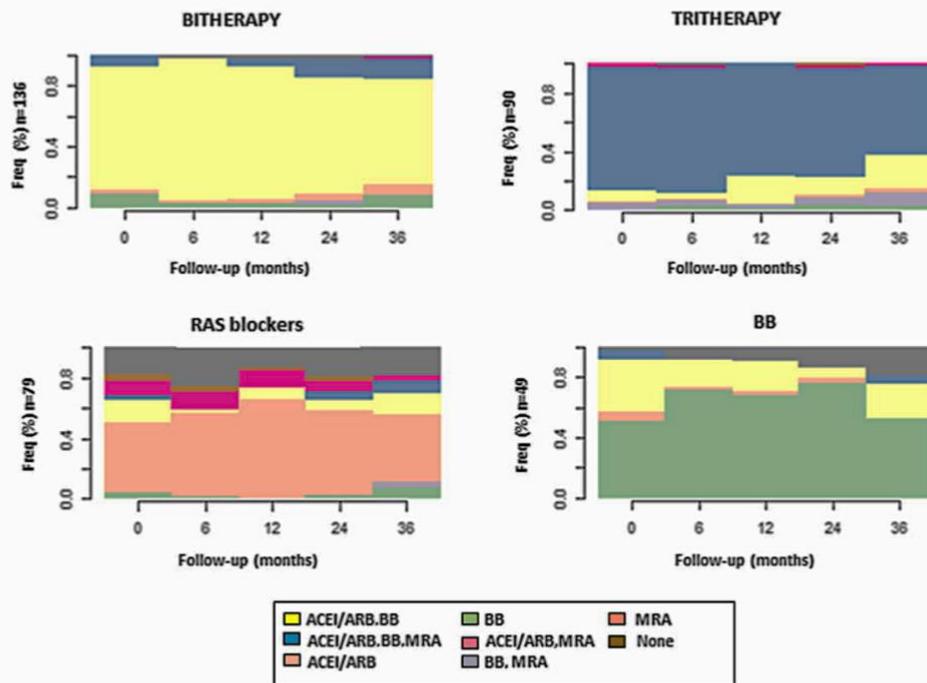


FIGURE 2 Trajectories of drug prescriptions across time after the clustering procedure [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

but remained suboptimal because about two-thirds of patients received prescriptions complying with the guidelines (ie, bitherapy [RAS blocker plus BB] or tritherapy [RAS blocker plus BB plus MRA]). Second, prescription patterns and accordingly adherence to guidelines were stable over the 36-month follow-up, which means that prescriptions delivered by hospital specialists at discharge, particularly cardiologists, are mostly renewed by ambulatory care physicians, as previously reported.²³ Third, the nonadherent prescriptions consisted of nonprescription of a BB (ie, RAS blocker alone) for about 22% of patients or nonprescription of an RAS blocker (ie, BB alone) for about 14%. The main reason for nonprescription of a BB was a concomitant obstructive airway disease (asthma or COPD) but was a concomitant CKD for nonprescription of RAS blocker.

4.1 | Rates of adherence to ESC guideline-recommended medications

Rate of adherence to guidelines in the present investigation is consistent with that observed in other samples of HF patients. Indeed, the adherence to guidelines in the EPICAL2 cohort (64% of patients) was similar to that reported in the international survey QUALIFY of 7092 HFREF outpatients recruited 1 to 15 months after hospitalization in 36 countries (67% of patients).²⁴ Similarly, the MAHLER survey of 1410 patients from six European countries reported a rate of 60% adherence to HF guideline-recommended medications.²⁵ Finally, a recent analysis of discharge medications for the 158 922 HF patients from the United States in the Get with the Guidelines-Heart Failure

TABLE 2 Distribution of drug prescriptions in the identified clusters

	Bitherapy Cluster		Tritherapy Cluster		RAS Blocker Cluster		BB Cluster	
	N = 136 (38.4%)		N = 90 (25.4%)		N = 79 (22.3%)		N = 49 (13.8%)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
RAS blockers								
Discharge	124	91.2	86	95.6	59	74.7	23	46.9
6 months	131	96.3	83	92.2	55	69.6	10	20.4
12 months	100	94.3	75	96.2	39	84.8	8	23.5
24 months	95	93.1	65	90.3	31	75.6	3	10.3
36 months	72	91.1	54	88.5	19	70.4	6	28.6
ACEIs								
Discharge	102	74.0	77	85.6	48	60.7	19	38.7
6 months	109	80.1	68	75.5	45	56.9	8	16.3
12 months	80	75.4	59	75.6	29	63.0	5	14.7
24 months	76	74.5	54	75.1	20	48.7	3	10.3
36 months	53	67.0	48	78.6	13	48.2	5	24.0
ARBs								
Discharge	24	17.6	9	10.0	11	13.9	4	8.2
6 months	24	17.6	15	16.6	10	12.6	2	4.1
12 months	22	20.7	16	20.5	10	21.7	3	8.8
24 months	21	20.5	11	15.2	11	26.8	0	0
36 months	19	24.0	6	9.8	6	22.2	1	4.7
Beta-blockers								
Discharge	133	97.8	87	96.7	17	21.5	45	91.8
6 months	131	96.3	86	95.6	3	3.8	44	89.8
12 months	101	95.3	78	100.0	4	8.7	30	88.2
24 months	94	92.2	69	95.8	6	14.6	24	82.8
36 months	71	89.9	58	95.1	9	33.3	17	81.0
MRAs								
Discharge	10	7.4	82	91.1	13	16.5	3	6.1
6 months	1	0.7	81	90.0	12	15.2	0	0.0
12 months	5	4.7	62	79.5	6	13.0	0	0.0
24 months	14	13.7	59	81.9	6	14.6	0	0.0
36 months	11	13.9	43	70.5	4	14.8	1	4.8
ACEIs or ARBs (exclusively)								
Discharge	3	2.2	1	1.1	37	46.8	3	6.1
6 months	3	2.2	1	1.1	44	55.6	1	2.0
12 months	2	1.4	0	0	40	50.6	1	2.0
24 months	4	2.9	1	1.1	43	54.4	1	2.0
36 months	6	4.4	2	2.2	27	34.1	0	0
Beta-blockers (exclusively)								
Discharge	12	8.8	0	0	3	3.7	25	51.0
6 months	3	2.2	3	3.3	1	1.2	35	71.4
12 months	3	2.8	1	1.2	0	0	23	67.6
24 months	2	1.9	3	4.1	1	2.4	22	75.8

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	Bitherapy Cluster		Tritherapy Cluster		RAS Blocker Cluster		BB Cluster	
	N = 136 (38.4%)		N = 90 (25.4%)		N = 79 (22.3%)		N = 49 (13.8%)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
36 months	6	7.5	2	3.2	2	7.4	11	52.3
MRAs (exclusively)								
Discharge	0	0	0	0	3	3.8	0	0
6 months	0	0	0	0	3	3.8	0	0
12 months	0	0	0	0	1	1.3	0	0
24 months	0	0	1	1.1	1	1.3	0	0
36 months	0	0	0	0	0	0	0	0
None (exclusively)								
Discharge	0	0	0	0	14	17.7	1	2.0
6 months	2	1.5	1	1.1	20	25.3	4	8.2
12 months	3	2.2	0	0	6	7.6	3	6.1
24 months	3	2.2	0	0	8	10.1	4	8.2
36 months	1	0.7	0	0	5	6.3	4	8.2
ACEIs or ARBs + beta-blockers (combination)								
Discharge	111	81.6	7	7.7	12	15.1	17	34.6
6 months	127	93.3	4	4.4	2	2.5	9	18.3
12 months	105	77.2	15	16.6	4	5.0	7	14.2
24 months	99	72.8	9	10.0	3	3.7	2	4.1
36 months	87	63.9	14	15.5	4	5.1	5	10.2
ACEIs or ARBs + beta-blockers + MRAs (combination)								
Discharge	10	7.3	76	84.4	2	2.5	3	6.1
6 months	1	0.7	76	84.4	0	0	0	0
12 months	5	3.6	60	66.6	0	0	0	0
24 months	12	8.8	58	64.4	2	2.5	0	0
36 months	10	7.3	54	60.0	2	2.5	1	2.1

Abbreviations: RAS, renin-angiotensin system (= ACEI or ARB); ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

registry²⁶ showed a similar proportion of HFrEF patients receiving ACEI-BB-MRA tritherapy (20% vs 25% in our study) and ACEI-BB bitherapy (44% vs 38% in our study).

4.2 | Trajectories of drug prescription adherence

Trajectories of drug prescriptions, with several time points over a long period, have never been studied to date. However, a few studies have focused on the evolution of adherence to guidelines over two successive time points. An analysis of the Austrian registry¹¹ assessed changes in adherence to guidelines over 1 year in 1751 HFrEF ambulatory patients. Rates of adherence to ACEI-BB-MRA tritherapy reached 65% at baseline and improved to almost 75% at 1 year. In contrast, adherence to guidelines slightly decreased over time in EPICAL2 patients. A close look at the settings might explain these discrepant results. Indeed, baseline adherence was assessed in

ambulatory (ie, stabilized) patients in the Austrian registry but was assessed at hospital discharge in EPICAL2.

However, the FUTURE survey²⁷ showed similar results with an increase in number of French HFrEF patients receiving ACEI/ARB-BB, from 64% at hospital discharge to 67% at an index outpatient consultation, 5.8 months later, on average.

It is difficult to conclude from these few examples, and a study investigating the care trajectories of HF patients and the evolution of prescriptions according to the different settings of care would be of interest.

4.3 | Reasons for nonadherence to ESC guidelines

Our results provide a comprehensive assessment of the barriers physicians face in implementing guidelines for the treatment of HFrEF. Patient factors can influence the adherence level through

TABLE 3 Patient characteristics associated with prescriptions nonadherent to ESC guidelines

	Adherent Clusters (Bitherapy/Tritherapy)		Nonadherent Cluster (RAS Blockers)		Nonadherent Cluster (BB)		RAS Blocker Cluster vs Adherent Clusters			BB Cluster vs Adherent Clusters		
	N	%	N	%	N	%	Bivariate Regression	Multivariate Regression ^a	P	Bivariate Regression	Multivariate Regression	P
							OR [95% CI]	OR [95% CI]		OR [95% CI]	OR [95% CI]	
Sex												
Male	153	67.7	47	59.5	30	61.2	1			1		
Female	73	32.3	32	40.5	19	38.8	1.4 [0.8-2.4]			1.3 [0.7-2.5]		
BMI												
Underweight or normal	69	34.5	29	46.8	14	37.8	1			1		
Overweight	61	30.5	23	37.1	8	21.6	0.9 [0.5-1.7]			0.6 [0.3-1.6]		
Obese	70	35.0	10	16.1	15	40.5	0.3 [0.2-0.8]			0.2 [0.1-0.6]		
Area of residence												
Meurthe-et-Moselle	67	29.6	16	20.3	18	36.7	1			1		
Moselle	81	35.8	25	31.6	20	40.8	1.3[0.6-2.6]			0.9 [0.4-1.9]		
Meuse or Vosges	78	34.5	38	48.1	11	22.4	2 [1.0-4.0]			0.5 [0.2-1.2]		
Living in a nursing home	9	4.1	7	9.0	7	14.3	2.3 [0.8-6.5]			3.9 [1.4-11.1]		
Dyslipidemia	106	46.9	29	36.7	18	36.7	0.7 [0.4-1.1]			0.7 [0.3-1.2]		
Smoking	113	50.0	34	43.0	15	30.6	0.8 [0.5-1.3]			0.4 [0.2-0.9]		
Alcohol abuse	39	17.2	12	15.2	4	8.2	0.9 [0.4-1.7]			0.4 [0.1-1.3]		
COPD/asthma	38	16.8	32	40.5	12	24.5	3.4 [1.9-5.9]			4.7 [2.4-9.4]		
Chronic kidney disease	42	18.6	21	26.6	20	40.8	1.6 [0.9-2.9]			3.0 [1.6-5.9]		
Charlson index												
≤5	86	38.1	12	15.2	11	22.4	1			1		
5-9	70	30.9	26	32.9	10	20.4	2.7 [1.3-5.7]			2.8 [1.1-6.8]		
≥9	70	31.0	41	51.9	28	57.1	4.2 [2.1-8.6]			4.3 [1.9-10.0]		
LVEF (%)												
≤35	31	13.7	69	86.0	39	79.6	1			2.8 [1.2-6.5]		
>35	207	91.6	11	14.0	10	20.4	1.8 [0.8-3.9]			2.6 [1.1-6.4]		

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; CI, confidence interval.

^aOnly factors with a significant association at $P < 0.2$ in the bivariate model were entered into multivariate model. Backward variable selection with $P < 0.05$ for staying in the model.

Bold-Italic entries represent significant values.

contraindications and poor tolerability of recommended medications.²⁸ Indeed, we observed that guideline-recommended therapies were less prescribed in HF patients with lower body weight, who are generally weaker because of loss of fat tissue and bone tissue as well as impaired muscle quality.²⁹ As well, these therapies were underused in patients living in a nursing home, perhaps because residents are at increased risk of adverse drug reactions due to polypharmacy and

comorbidity.³⁰ In the EPICAL2 population, more patients had comorbidities in the nonadherent groups, which suggests that patient frailty may have played a role. However, results on the association between comorbidities and adherence are inconsistent in the literature. Some data suggest that having more comorbidities is related to low level of adherence, whereas other studies, as the QUALIFY registry, have shown a positive impact of comorbidities on adherence.^{31,32}

More specifically, our results pointed to two comorbidities, COPD/asthma and CKD, as separately associated with nonadherence to ESC guidelines. Although these guidelines recommend BB as first-line therapy for all HFrEF patients, cardiologists seemed to be reluctant to prescribe this medication in patients with a pulmonary comorbidity such as asthma or COPD, as previously described.^{4,10} According to the pan-European registry, about 90% of HF patients received BB, whereas only 20% of HF patients with concomitant COPD were prescribed a BB.³³ Traditionally, noncardioselective BB prescription is avoided in patients with asthma or COPD due to the potential risk of bronchospasm. However, all the BBs indicated in HF are cardioselective and used at therapeutic doses in HFrEF; they do not block the bronchial B-2 receptors.³⁴ Furthermore, evidence from the beginning of 2000s has shown that besides being safe in HFrEF,³⁵⁻³⁸ cardioselective BBs may be beneficial in obstructive airway diseases by enhancing an upregulation of beta receptors, making them more sensitive to stimulation.³⁹ Additionally, GINA guidelines⁴⁰ suggest that most asthma patients can safely receive cardioselective beta blockers. Despite all this evidence, cardiologists remain reluctant to prescribe BBs in COPD/asthma patients even if since 2008, the ESC guidelines¹⁷ had already mentioned that most patients with HF and obstructive airway disease could safely tolerate a BB therapy.

ACEIs were contraindicated in kidney diseases until the early 1990s. In the mid-1990s, several large randomized controlled trials⁴¹⁻⁴³ proved the effectiveness of ACEIs, then ARBs in preventing kidney function decline in CKD patients. In the aftermath of these trials, the French national guidelines⁴⁴ recommended since 2004 the systematic prescription of ACEIs and/or ARBs in all CKD patients with proteinuria and/or blood pressure greater than 130/80 mmHg, to slow down the kidney function decline and to postpone dialysis initiation. Furthermore, the 2008 ESC guidelines specified that mild deterioration in kidney function that could be associated with the use of these drugs is frequently transient and reversible. Accordingly, of note, more than 5 years after the publication of national guidelines, CKD remained the main reason for nonprescription of RAS blockers in HF patients, as described at the end of the 1990s.⁴⁵ These findings probably reflect the difficulty implementing nephrology guidelines in a cardiology setting.

4.4 | Strengths and limitations

This is the first study to assess the evolution across five time points of drug prescriptions in HFrEF patients and adherence to guidelines over a 36-month follow-up period after hospital discharge. The innovative method of clustering by using the sequence analysis allowed for considering all possible combinations of recommended drugs and thus identifying the principal patterns of prescription over a long follow-up. Our study adds to the previously reported findings the ability to identify different patterns of drug prescriptions over a 36-month follow-up period.

The main limitations of this study are related to the lack of data about drug intolerance or contraindications. These data could have

explained the switching between therapies observed in the clusters during the follow up. Hence, some therapeutic cares without BB or RAS blockers may have been considered incorrectly not adherent to guidelines, whereas the nonprescription was completely justified by a contraindication, leading to underestimate the adherence to guidelines. Likewise, we considered the prescription of ACEIs or ARBs as being indistinctly adherent to recommendations. However, ESC guidelines restrict the use of ARBs to patients intolerant to ACEIs, which was not collected in our study. However, the low prescription rate of ARBs (13%) as compared with that of ACEIs (70%) suggests that physicians are quite compliant with this recommendation. Along the same line, we considered RAS-BB-MRA tritherapy as being always adherent to guidelines, whereas the MRA prescription is only recommended for patients remaining symptomatic despite an ACEI-BB bitherapy prescribed at recommended target doses. The unknown process leading to prescribe the tritherapy ACEI-BB-MRA probably led us to overestimate adherence to guidelines, considering all MRAs additional to ACEI-BB as being justified. In addition, dosages of the prescribed drugs were not collected. Accordingly, a prescription could have appeared adherent to guidelines with the appropriate drugs but was far from the recommended dosages of these drugs. The selection of patients with no missing data at hospital discharge and 6-month follow-up might be another possible limitation, even if a comparison of baseline characteristics of patients with and without missing data did not reveal any differences supporting a major selection bias.

5 | CONCLUSION

Our findings show the importance of adhering to guideline-recommended medications for patients in hospitalize because prescriptions are quite stable over time after discharge, and the main medications are renewed by ambulatory practitioners. HFrEF patients are most often older patients with various comorbidities, such as CKD or asthma/COPD, and their medical management should require interdisciplinary work (cardiologist, lung specialist, nephrologist, general practitioner, nurse, etc) to optimize their therapeutic care.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all patients and physicians from the 21 centers participating in EPICAL2 (Hôpitaux de Brabois et Hôpital Central, CHU Nancy; CH Lunéville; Espace Chirurgical Ambroise Paré Nancy; CH Alpha Santé Mont-Saint-Martin; CH Pont-à-Mousson; CH Saint-Nicolas Verdun; Hôpital Bon-Secours CHR Metz; CH Freyming Merlebach; Hôpital Sainte-Blandine Metz; Hôpital Bel Air CHR Thionville; CH Marie-Madeleine Forbach; Hôpital Alpha Santé Hayange; CH Saint-Nicolas Sarrebourg; Hôpital Lemire Saint-Avold; Hôpital des Armées Legouest Metz; Clinique Claude Bernard Metz; CH Saint-Charles Saint-Dié; CH Jean Monnet Epinal; CH Neufchâteau; CH Vittel).

CONFLICT OF INTEREST

Dr Rossignol has received consulting fees from Novartis, Relypsa, AstraZeneca, Grünenthal, Stealth Peptides, Fresenius, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, Vifor, and CTMA and lecture fees from Bayer and CVRx; Dr Rossignol is a CardioRenal cofounder.

FUNDING

The EPICAL2 study was supported by a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second "Investissements d'Avenir" program (Fighting Heart Failure reference: ANR-15-RHU-0004).

ETHICS STATEMENT

There are no ethical approval is needed.

ORCID

Sarah Bitar  <https://orcid.org/0000-0002-8157-7447>

REFERENCES

- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(3):158-168.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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*. 2016;37(27):2129-2200.
- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1653-1659.
- Störk S, Hense HW, Zentgraf C, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1236-1245.
- Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A, et al. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(6):574-580.
- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1414-1423.
- Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al. Adherence to the ESC heart failure treatment guidelines in Spain: ESC heart failure long-term registry. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2015;68(9):785-793.
- Atwater BD, Dai D, Allen-Lapointe NM, et al. Is heart failure guideline adherence being underestimated? The impact of therapeutic contraindications. *Am Heart J*. 2012;164(5):750-755.e1.
- Franco G, Biagio F, Battista ZG, et al. ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2014;15(6):491-497.
- de Groote P, Isnard R, Assyag P, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(12):1205-1211.
- Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):83-89.
- Houpe D, Peltier M, Cohen-Solal A, et al. Heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: treatment at discharge from hospital and at one year. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):286-292.
- Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-1184.
- Busson A, Thilly N, Laborde-Castérot H, et al. Effectiveness of guideline-consistent heart failure drug prescriptions at hospital discharge on 1-year mortality: results from the EPICAL2 cohort study. *Eur J Intern Med*. 2018;51:53-60.
- Laborde-Castérot H, Agrinier N, Zannad F, et al. Effectiveness of a multidisciplinary heart failure disease management programme on 1-year mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2016 16 [cited 2018 Jul 3];95:37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402547/>
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-2442.
- Abbott A, Tsay A. Sequence analysis and optimal matching methods in sociology: review and prospect. *Sociol Methods Res*. 2000;29(1):3-33.
- Schwartz T, Chen Q, Duan N. 339-2011: Studying Missing Data Patterns Using a SAS® Macro. 2011;4.
- Lesnard L. Setting Cost in Optimal Matching to Uncover Contemporaneous Socio-Temporal Patterns. *Sociol Methods Res*. 2010;38(3):389-419.
- Analyzing and Visualizing State Sequences in R with TraMineR [Gabardin] Journal of Statistical Software. [cited 2018 May 17]; Available from: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v040i04>
- Studer M. WeightedCluster Library Manual: a practical guide to creating typologies of trajectories in the social sciences with R. 2013 [cited 2018 May 17]; Available from: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:78576>
- de Vries CS, van Diepen NM, Tromp TF, de Jong-van den Berg LT. Auditing GPs' prescribing habits: cardiovascular prescribing frequently continues medication initiated by specialists. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(5):349-352.
- Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-522.
- Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1653-1659.
- Allen LA, Fonarow GC, Liang L, et al. Medication initiation burden required to comply with heart failure guideline recommendations and hospital quality measures. *Circulation*. 2015;132(14):1347-1353.
- Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(6):355-365.
- Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors—a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health*. 2014 27

- [cited 2019 Mar 20];72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323150/>
29. Loncar G, Omersa D, Cvetinovic N, Arandjelovic A, Lainscak M. Emerging biomarkers in heart failure and cardiac cachexia. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23878-23896.
 30. Daamen MA, Hamers JP, Gorgels AP, Tan FE, Schols JM, Rocca H-PB. Treatment of heart failure in nursing home residents. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2016;13(1):44-50.
 31. Granger BB, Ekman I, Granger CB, et al. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(11):1092-1098.
 32. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-1423.
 33. Lainscak M, Anker SD. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma: numbers, facts, and challenges. *Esc Heart Fail*. 2015;2(3):103-107.
 34. Cardioselective Beta Blocker Use in Patients With Asthma [Internet]. Medscape. [cited 2018 Jul 5]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/464040>
 35. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):715-725.
 36. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002992.
 37. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):684-690.
 38. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1780-1787.
 39. Ormiston TM, Salpeter SR. Beta-blocker use in patients with congestive heart failure and concomitant obstructive airway disease: moving from myth to evidence-based practice. *Heart Fail Monit*. 2003;4(2):45-54.
 40. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-178.
 41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-1462.
 42. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-945.
 43. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet Lond Engl*. 1997;349(9069):1857-1863.
 44. Haute Autorité de Santé - Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte [Internet]. [cited 2018 Jul 5]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272372/fr/moyens-therapeutiques-pour-ralentir-la-progression-de-l-insuffisance-renale-chronique-chez-l-adulte
 45. Echemann M, Zannad F, Briançon S, et al. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction: the EPICAL study. *Am Heart J*. 2000;139(4):624-631.

How to cite this article: Bitar S, Agrinier N, Alla F, Rossignol P, Mebazaa A, Thilly N. Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: Results from the EPICAL2 cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;1-12. <https://doi.org/10.1002/pds.4868>

1.2. Principaux résultats

Pour la présente étude, parmi les 694 patients avec ICFER issus de la cohorte EPICAL2, 354 avec des prescriptions renseignées au moins à la sortie d'hospitalisation et à six mois de suivi ont été inclus. Les caractéristiques des patients inclus dans cet échantillon ont été comparé à ceux non-inclus. En effet, comme indiqué dans le tableau 11 ci-dessous, les seuls facteurs significatifs de cette comparaison étaient le département de résidence et l'œdème périphérique ; les patients de l'échantillon non inclus (avec données manquantes) provenaient plus souvent de Moselle, ce qui pourrait s'expliquer par un problème de collecte de données dans ce service.

Concernant les analyses de séquences, les coûts de substitution ont été estimés en se basant sur les taux de transitions observées dans l'ensemble de l'échantillon afin de bénéficier du maximum d'informations concernant les prescriptions médicamenteuses à disposition. Le coût de transition maximale était de 1,77 et le coût des indels a été fixé à 1. La chute relative d'inertie la plus élevée de la classification ascendante hiérarchique (figure 4 et figure 5) a été obtenu avec une typologie de quatre clusters de trajectoires thérapeutiques. Cette partition a produit une haute qualité de partition avec un ASWw supérieure à 0,7.

Dans l'ensemble, deux clusters incluait la plupart des patients (N= 226; 63,8%) et consistaient en des trajectoires de prescriptions médicamenteuses conformes aux recommandations de l'ESC, tandis que les deux autres clusters étaient principalement non adhérents. Le premier cluster comprenait 136 patients (38,4 %) traités avec la bithérapie IEC/ARA II+BB (cluster Bithérapie). Cette bithérapie est restée prédominante dans ce cluster pendant tout le suivi, avec une fréquence variant de 82% à la sortie de l'hôpital à 64% à 36

mois de suivi. Le deuxième cluster comprenait 90 sujets (25,4 %) recevant majoritairement la trithérapie IEC/ARA II+BB+ARM (cluster Trithérapie). Dans ce cluster, la trithérapie diminuait légèrement au fil du temps, passant de 84% à la sortie de l'hôpital à 60% à 36 mois de suivi, en faveur d'une augmentation de la bithérapie (IEC/ARA II+BB) de 8% à 16% sur la même période. Les patients qui appartenaient au troisième cluster (N = 79 ; 22,3 %) recevaient des IEC/ARA II (IEC/ARA II), de façon stable au cours du temps, avec une moyenne de 48% de prescriptions (cluster IEC/ARA II). Le quatrième cluster comprenait 49 patients (13,8%) recevant principalement des BB avec une moyenne de 63% de prescriptions au cours du suivi (cluster BB).

Les résultats de l'analyse de régression logistique multivariée ont mis en évidence que les patients du cluster IEC/ARA II étaient plus susceptibles d'avoir un BPCO ou asthme ($P < 0,0001$), plus de comorbidités (indice de Charlson, $P = 0,002$) et un IMC plus faible ($P = 0,005$), comparativement aux clusters adhérents aux recommandations (bithérapie+trithérapie). Les patients du cluster BB avaient plus souvent une maladie rénale chronique ($P = 0,006$) et une FEVG supérieure à 35% ($P = 0,037$) que les patients des clusters adhérents.

Pour tenir compte un potentiel effet de biais de sélection sur les résultats de l'analyse de séquence, nous avons effectué une analyse de sensibilité incluant les patients appartenant à l'échantillon non sélectionné. Les résultats de cette analyse sont représentés dans la figure 6 et montrent les mêmes clusters de prescriptions médicamenteuses avec des tailles semblables à ceux de l'analyse principale.

Tableau 11: Comparaisons des caractéristiques des patients inclus et non-inclus

	Inclus		Non-inclus		p
	N	%	N	%	
Caractéristiques sociodémographiques					
Sexe					0,8
Male	230	65,0	174	64,2	
Femelle	124	35,0	97	35,8	
Age					0,3
≤ 65	85	24,0	80	29,5	
66 - 80	140	39,6	98	36,1	
> 80	129	36,4	93	34,3	
IMC					0,2
Maigre ou normal	112	37,4	82	36,6	
Surpoids	92	30,8	84	37,5	
Obèse	95	31,8	58	25,9	
Région de résidence					<0,0001
Meurthe-et-Moselle	101	28,5	95	35,1	
Moselle	126	35,6	125	46,1	
Meuse or Vosges	127	35,9	51	18,8	
Vivant dans une maison de retraite	23	6,6	22	8,1	0,4
Antécédents médicaux					
IC connu avant hospitalisation	223	63,0	163	60,1	0,4
Facteurs ischémiques précipitant la décompensation	127	36,0	83	30,6	0,2
Dyslipidémie	153	43,2	108	39,8	0,4
Tabagisme	162	45,8	125	46,1	0,9
Alcoolisme	55	15,5	32	11,8	0,2
Hypertension	252	71,2	182	67,1	0,3
Insuffisance respiratoire chronique	18	5,1	15	5,5	0,8
Syndrome coronarien aigu ST+ or ST-	177	50,0	131	48,3	0,6
Maladie artérielle périphérique	60	16,9	38	14,1	0,3
Insuffisance rénale chronique	83	23,4	75	27,3	0,2
Diabète	16	4,5	9	3,32	0,4
Indice de Charlson					0,2
≤ 5	109	30,8	95	35,1	
5 - 9	106	29,9	88	32,5	
≥ 9	139	39,2	88	32,5	
Caractéristiques cliniques à l'inclusion					
Classes NYHA					0,1
I-II	58	16,4	62	22,9	
III-IV	295	83,6	208	77,1	
Œdème pulmonaire aigu	129	36,4	97	36,1	0,9
Œdème périphérique	224	63,3	149	55,3	0,04
Reflux Hépato-jugulaire	42	12,2	29	10,8	0,6
Pression artérielle élevée	84	24,0	54	20,1	0,2
Complexe QRS large	43	12,1	35	12,9	0,7
Bloc du branche gauche	107	30,2	72	26,6	0,3
FEVG(%)					0,2
≤ 35	314	88,7	233	85,9	
>35	40	11,3	38	14,1	
Sortie d'hospitalisation					0,09
IEC/ARA II	44	12,4	27	9,9	
BB	40	11,3	39	14,3	
ARM	3	0,8	3	1,1	
Trithérapie	91	25,7	45	16,6	
Bithérapie	147	41,6	127	46,8	
BB + ARM	4	1,1	3	1,1	
IEC/ARA II + ARM	10	2,8	7	2,5	
Aucune	14	4,0	20	7,4	

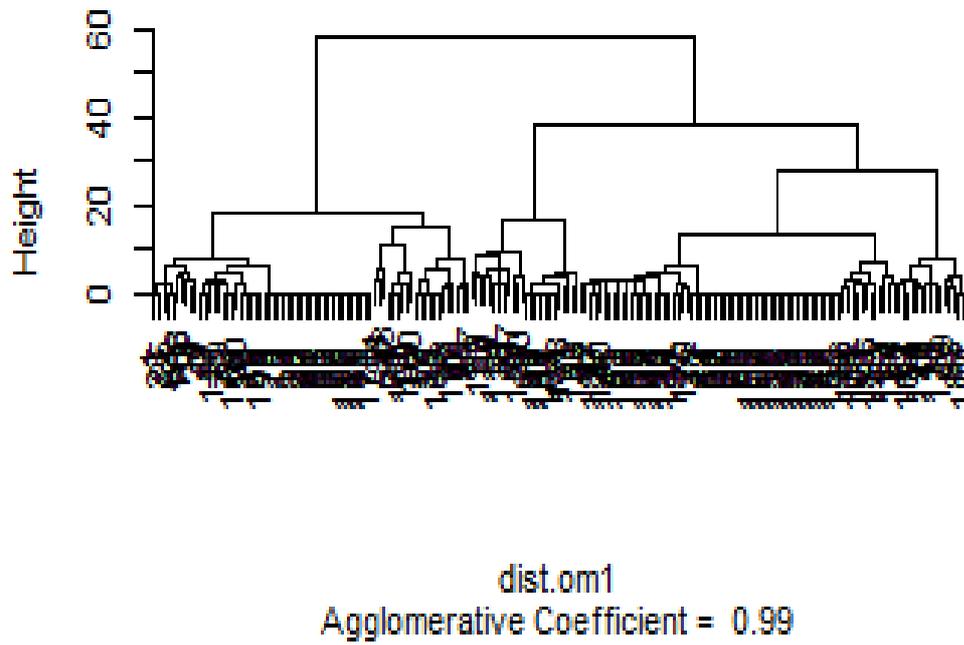


Figure 4 : Arbre de la classification (dendrogramme) de la classification hiérarchique ascendante

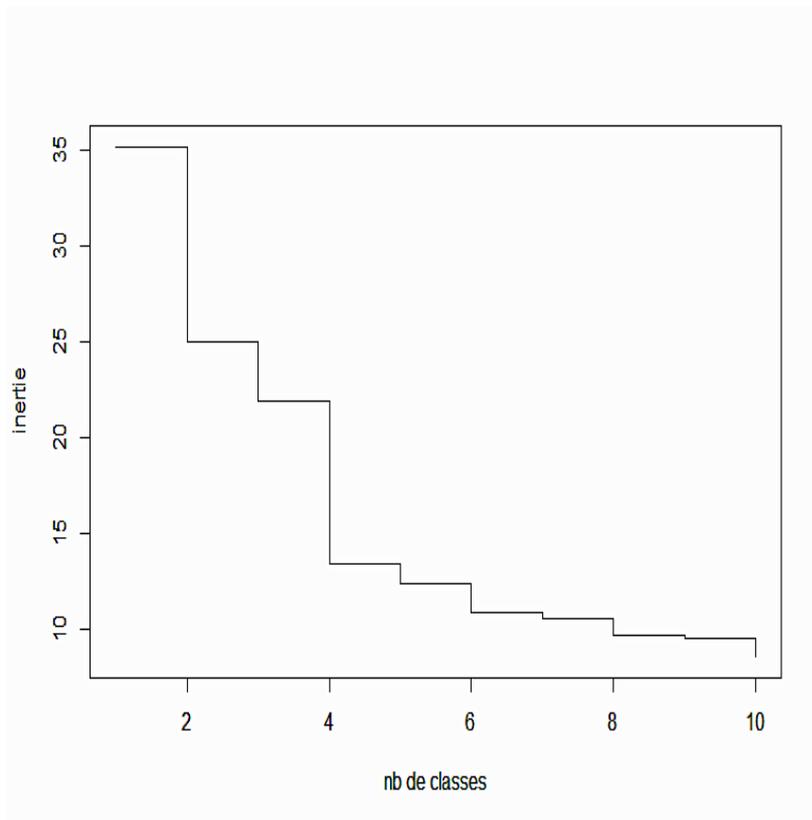


Figure 5 : Représentation des sauts d'inertie du dendrogramme de la classification hiérarchique ascendante

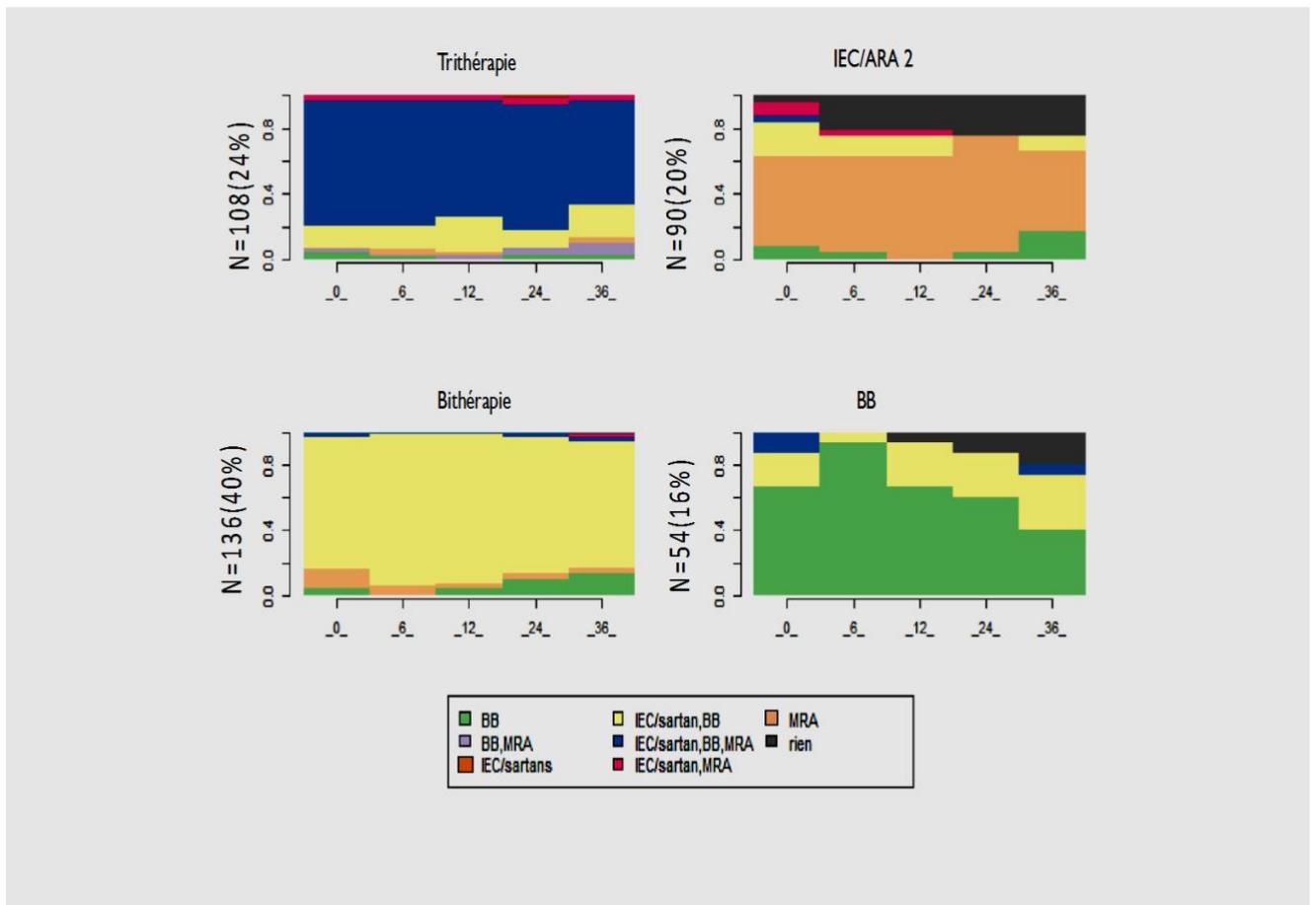


Figure 6 : Analyse de séquences des patients ICFER exclus des analyses principales.

1.3. Conclusion

Les résultats de ce premier travail montrent l'importance de la prescription des médicaments recommandés pour les patients en sortie d'hospitalisation, car les ordonnances sont assez stables dans le temps et les principaux médicaments sont renouvelés par les praticiens en ambulatoire. Les patients ICFER sont le plus souvent des patients plus âgés présentant diverses comorbidités, telles que l'insuffisance rénale, l'asthme / BPCO, et leur prise en charge médicale doit nécessiter un travail interdisciplinaire (cardiologue, pneumologue, néphrologue, généraliste, infirmier, etc.) pour optimiser leur prise en charge thérapeutique.

Article 2 : L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme : cohorte EPICAL2 suivie sur 36 mois

2.1. Contexte et présentation

Dans notre étude précédente, nous avons mis en évidence la présence de quatre typologies de trajectoires de prescriptions médicamenteuses sur un suivi de 36 mois : la bithérapie, la trithérapie, IEC/ARA II et les BB. Bien que la stabilité des prescriptions au cours du temps fût prédominante dans les clusters des patients recevant les traitements recommandés, des switches ont été notés dans les clusters entre avoir des prescriptions adhérentes aux recommandations d'une part et non-adhérentes d'autre part.

Ces résultats nous ont conduit à se questionner sur l'impact pronostique d'une adhésion continue ou discontinue aux médicaments recommandés par l'ESC chez les patients atteints d'ICFER.

De nombreuses études ont montré que l'adhésion aux thérapies recommandées permet d'améliorer les résultats cliniques chez les patients ICFER. Par exemple, les résultats de l'étude QUALIFY, une étude observationnelle multicentrique réalisée entre 2001 et 2002 dans six pays européens, ont montré que le respect des recommandations était un puissant prédicteur de moindres hospitalisations cardiovasculaires à six et mois de suivi (8). De plus, des études observationnelles comparant les patients ICFER avec des prescriptions médicamenteuses adhérentes vs non adhérentes à la sortie de l'hôpital ont montré que l'administration des

médicaments recommandés à la sortie de l'hôpital était associée à une meilleure survie à un an(233). De même, à partir des données de la cohorte EPICAL2, nous avons précédemment montré l'impact bénéfique de l'adhésion des médecins aux recommandations en sortie d'hospitalisation, sur la survie à un an des patients ICFER (227). Cependant, l'impact de la poursuite ou de l'arrêt des médicaments recommandés après une hospitalisation a été rarement étudié et si cela était le cas seulement un court terme ne dépassant pas un an a été considéré. Dans ce cadre, la cohorte EPICAL2 présente la possibilité de combler cette lacune en suivant les patients pendant 3 ans, et en considérant l'adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations à plusieurs moments au cours du suivi.

A partir de ce contexte, les objectifs de cette deuxième étude de ce travail de thèse étaient d'évaluer l'association à long terme de l'adhésion longitudinale des médecins aux recommandations de l'ESC avec la mortalité totale et cardiovasculaire sur 3 ans, chez les patients ICFER.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Article 1) sous la forme d'un article original dans la revue à comité de lecture *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* (234), présenté dans sa forme publiée, ci-après. DOI: [10.1111/jcpt.13176](https://doi.org/10.1111/jcpt.13176)

Received: 10 March 2020 | Revised: 19 April 2020 | Accepted: 27 April 2020

DOI: 10.1111/jcpt.13176



ORIGINAL ARTICLE

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics

WILEY

Sustained adherence to ESC guideline-recommended medications is associated with lower long-term mortality in heart failure and reduced ejection fraction: Insights from the EPICAL2 cohort

Sarah Bitar MPH, PhD student^{1,2} | Nathalie Thilly PhD^{2,3} | Nelly Agrinier MD, PhD^{1,2}¹Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France²CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, Nancy, France³CHRU-Nancy, Département Méthodologie Promotion Investigation, Université de Lorraine, Nancy, France**Correspondence**

Sarah Bitar, Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54 505 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Email: s.bitar@chru-nancy.fr

Funding information

National Hospital Program of Clinical Research; French Ministry of Health; RHU Fight-HF; French National Research Agency, Grant/Award Number: ANR-15-RHUS-0004

Abstract

What is known and objective: The real-life prognostic impact on long-term survival of continuous or discontinuous adherence to ESC guideline-recommended drugs in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients has rarely been investigated. Here, we present the long-term association of longitudinal prescription of guideline-recommended drugs with 3-year all-cause and cardiovascular (CV) mortality in HFrEF patients.

Methods: We used data from the EPICAL2 cohort study of 624 hospitalized HFrEF patients. Using the sequence analysis, we classified patients into five groups of long-term adherence according to the continuity/discontinuity of their prescription adherence to guidelines over a 3-year follow-up, as follow: 316 (50.6%) patients in the sustained adherence group, 163 (26.1%) in the sustained non-adherence group, 79 (12.6%) in the adherence to non-adherence group, 43 (6.9%) in the non-adherence to adherence group and 23 (3.7%) in the multiple switches group. The associations between all-cause mortality and CV mortality and the adherence groups were determined by Cox and Fine-Gray models, respectively. To account for immortal time bias, we performed a landmark analysis at 24 months. Patients who died, prior to the landmark time, were excluded from this analysis and long-term adherence groups were redefined.

Results and discussion: After adjustment for confounding factors, as compared to the sustained non-adherence group, the sustained adherence group showed lower all-cause and CV mortality (hazard ratio HR = 0.37 [0.25-0.56] and sub-distribution hazard ratio SHR = 0.33 [0.20-0.56]). Both clinical outcomes were also significantly improved in the adherence to non-adherence group (HR = 0.25 [0.13-0.45] and SHR = 0.20 [0.10-0.41]), the non-adherence to adherence (HR = 0.24 [0.11-0.55] and SHR = 0.11 [0.04-0.30]), and for the multiple switches group (HR = 0.13 [0.07-0.51] and SHR = 0.12 [0.08-0.43]). Results from landmark analysis were comparable to the main results.

What is new and conclusion: As in all observational studies, our results may be affected by residual confounding related to unmeasured confounders, although we attempted to adjust for many confounders. Even a discontinuous prescription of the



recommended drugs over time was associated with better long-term outcomes. In other words, whatever the time of HFrEF evolution, prescribing recommended drugs at some point was always better than never prescribing.

KEYWORDS

guidelines, heart failure, long-term outcomes, medication, reduced ejection fraction

1 | WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

Heart failure (HF) is a common medical condition that affects approximately 1%-2% of the adult population in developed countries, reaching $\geq 10\%$ in people over the age of 70.¹ In France, estimates reach 2.2% of the adult population² and 16% of subjects over 85 years.³ HF remains of poor prognosis with an HF in-hospital mortality rate of 6.4%, a 30-day after discharge mortality rate of 4.4%⁴ and a 2-year mortality rate of 40%⁵ in the French population.

To optimize clinical care and further improve patients' prognosis, the European Society of Cardiology (ESC) recommends key pharmacological therapies for HF patients with reduced ejection fraction (HFrEF).^{1,6,7} Treatment guidelines are based on robust evidence stemming from well-designed randomized controlled trials.⁸ These include the use of, at least, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI; or angiotensin II receptor blockers [ARB] in case of ACEI intolerance and a β blocker [BB] in all HFrEF patients). Adding a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) is recommended in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ remaining symptomatic despite the aforementioned bitherapy.

Adherence to these therapies has led to improve outcomes in HFrEF patients.⁹⁻¹¹ For example, in the QUALIFY study, a multi-centre, observational study carried out between 2001 and 2002 in six European countries, baseline adherence to guidelines was a strong predictor of fewer cardiovascular (CV) hospitalizations at six-month and 18-month follow-up.^{9,12}

Furthermore, observational studies comparing HFrEF patients with adherent vs. non-adherent prescriptions at hospital discharge have shown that the administration of recommended medications at hospital discharge was associated with better 1-year survival.¹³ Likewise, using data from the EPICAL2 cohort (Epidémiologie et Pronostic dans l'Insuffisance Cardiaque Aigüe en Lorraine), we showed the beneficial impact of physicians' adherence to guidelines at discharge on 1-year survival in HFrEF patients.¹⁴ However, the impact of continuing or discontinuing the recommended drugs after hospital discharge has been rarely investigated in a short-term studies.¹⁰ To fill this gap, patients from EPICAL2 cohort study were followed up over 3 years, and drug prescription adherence to guidelines was considered at multiple time points during the follow-up. In the current investigation, we assessed the long-term association of longitudinal physicians' adherence to ESC guidelines

2 | METHODS**2.1 | Study design and patients**

The EPICAL2 study was an observational, prospective, multi-centre and population-based cohort study.¹⁴⁻¹⁶ The cohort involved 21 volunteer hospitals spread over the Lorraine region of Northeast France, and included patients hospitalized for acute HF or developing acute HF during hospitalization from October 2011 to October 2012. Overall, EPICAL2 study enrolled 2254 consecutive adults hospitalized for HF who were followed up for 3 years after discharge from the index hospitalization or until death if it happened first. The objectives of this cohort study were (a) to describe morbidity and mortality at short-term (0 to six months) and mid-term (up to 3 years), (b) to identify the main prognostic factors, and (c) to assess the effectiveness of various aspects of HF care.

For the present investigation, as part of the third objective of EPICAL2, we focused on the 624 patients from EPICAL2 presenting a LVEF $< 40\%$ at admission, and alive at hospital discharge. Patients with missing prescription at hospital discharge, lost to follow-up just after discharge and those dead at an unknown date were excluded (Figure 1).

All patients were informed about the study protocol and were free to refuse to be included in the cohort. This cohort study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the national ethics committees (*Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche* no. 10.030, *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* no. 9111069 and no. 9111069v1).

2.2 | Data collection**2.2.1 | Socio-demographic characteristics, medical history and clinical characteristics**

Socio-demographic characteristics, medical history and clinical characteristics were collected at hospital admission from medical records using a standardized form.

Socio-demographic characteristics included gender, age, body mass index (BMI, underweight or normal [$< 25 \text{ kg/m}^2$], overweight [$25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$] and obese [$> 30 \text{ kg/m}^2$]), area of residence and type of

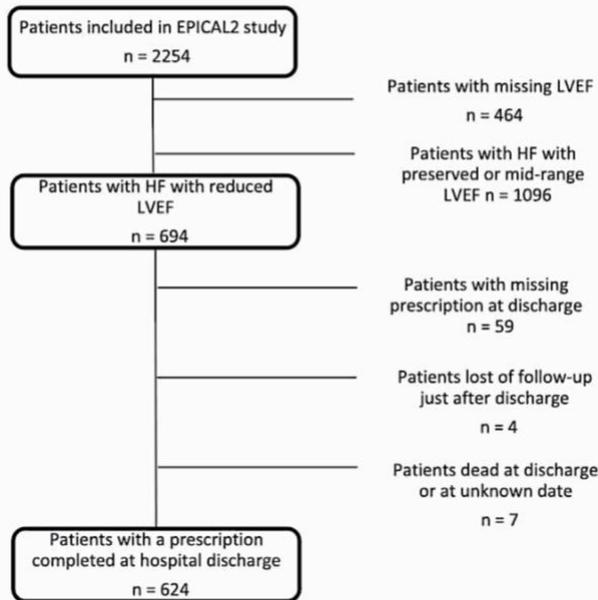


FIGURE 1 Flow chart of EPICAL2 heart failure patients with reduced ejection fraction and pharmacological prescriptions completed at hospital discharge, France, 2011-2012. Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction. Reduced LVEF defined as: LVEF <40%, mid-range LVEF defined as: <40% LVEF <50%, preserved LVEF defined as: LVEF >50%

Medical history characteristics consisted of history of HF; ischaemic factors precipitating the index HF decompensation; CV risk factors such as dyslipidaemia, smoking, alcohol abuse, hypertension and personal history of acute coronary syndrome with or without ST segment elevation; and comorbidities such as peripheral arterial disease, arrhythmia, pulmonary embolism, asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dementia and diabetes mellitus. The Charlson index was calculated to assess the burden of comorbidities.

Clinical characteristics consisted of the New York Heart Association (NYHA) class (I-II, III, IV), glomerular filtration rate (eGFR) estimated by the MDRD formula, peripheral oedema, hepato-jugular reflux, high blood pressure (defined as systolic BP \geq 140 mm Hg or/and diastolic BP \geq 90 mm Hg), hypotension (defined as systolic BP < 90 mm Hg and diastolic BP < 60 mm Hg), (wide QRS complex (>0.12 s), left bundle branch block, and LVEF that was classified into three categories (\leq 20%, 20%-30% and \geq 30%).

2.2.2 | Therapeutic characteristics

Patients' drug prescriptions were extracted from medical records at hospital discharge and were collected at six months, 12 and 24 months after discharge through patients' general practitioners' records. Based on the 2008 ESC guidelines⁶ available at the time the EPICAL2 study was designed, and based on the 2012-ESC guidelines, which were implemented during the study course, we considered the recommended HF medications, that is renin-angiotensin

system (RAS) blockers, (namely ACEI or ARB), BB and MRA. At each time point, patients with prescription of the tritherapy combination (RAS blockers, BB and MRA) or the bitherapy (RAS blockers, and BB) were considered as adherent to ESC guidelines, while patients with other combinations of the recommended drugs were considered as non-adherent.

2.3 | Outcomes

The outcomes of interest were all-cause and CV mortality during the 3 years following the index hospitalization. The 3-year vital status of each patient and the date of death, if appropriate, were collected through civil registries, and the cause of death through patients' general practitioners and hospitalization units. Survival time was calculated from the date of hospital discharge. Surviving patients were censored at the end of the 3-year follow-up, or at the date of last follow-up in case of loss to follow-up.

2.4 | Statistical analyses

Socio-demographic, medical history and clinical characteristics of eligible patients were described overall by numbers and percentages, as well drug prescriptions at hospital discharge, 6-month, 12-month and 24-month follow-up.

Using the sequence analysis, from the TraMineR package in R language statistical software (version 3.4.2),¹⁷ we identified sequences of prescriptions' adherence and classified our patients into five groups of long-term adherence according to the continuity/discontinuity of their adherence over the 3-year follow-up: the sustained adherence group, the sustained non-adherence group, the adherence to non-adherence group, the non-adherence to adherence group and the multiple switches group (Figure 2).

Patients' characteristics were compared across the five groups of long-term adherence using Pearson's chi-square test or Fisher exact test, according to conditions of use. The cumulative incidence of CV mortality over time between long-term adherence groups was estimated using Fine and Gray sub-distribution hazards approach and compared using Gray's tests.

To assess the association of long-term adherence groups with all-cause mortality, we first evaluated the bivariate association of baseline patients' characteristics with 3-year all-cause mortality for the variables associated with long-term adherence groups with a *P*-value of < .2. Among these variables, those also associated with 3-year all-cause mortality with a *P*-value of < .2 were considered as potential confounders and were then included in multivariate Cox proportional hazard models. Similarly, the association of long-term adherence groups with CV mortality was examined in bivariate and multivariate Fine-Gray proportional hazard models¹⁸ where non-CV mortality was considered as a competing risk. The sub-distribution hazard ratios (SHR) with 95% confidence intervals (CI) for death were calculated.

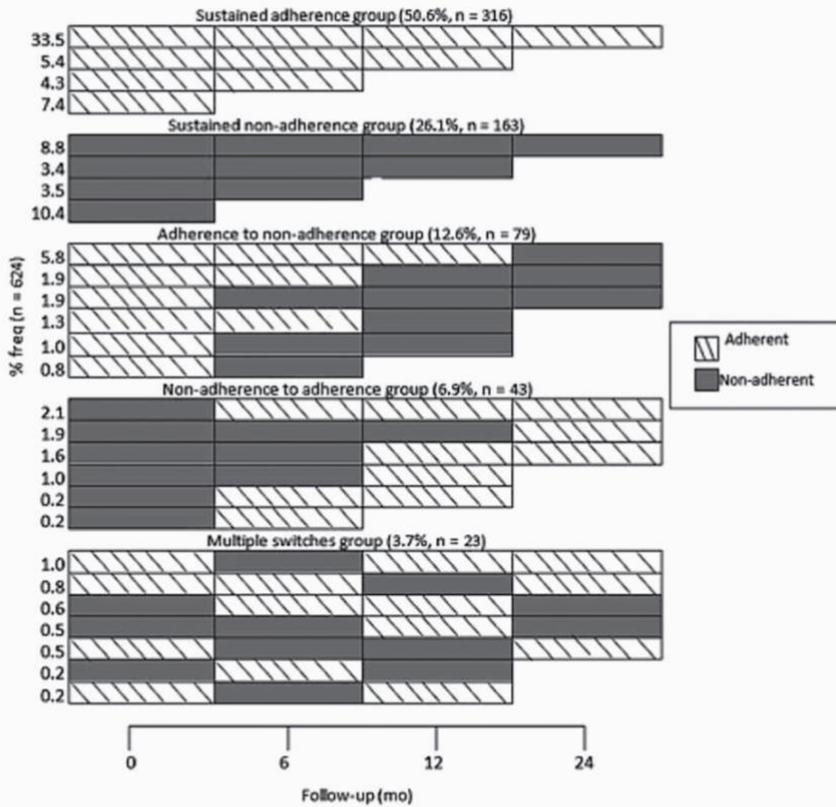


FIGURE 2 Distribution of drug prescriptions adherence sequences over 24-mo follow-up of EPICAL2 heart failure patients with reduced ejection fraction, France, 2011-2012

To account for immortal time bias, we performed a landmark analysis at 24 months.^{19,20} Patients, who died, prior to the landmark time, were excluded from this analysis and long-term adherence groups were redefined. Cox and Fine-Gray proportional hazard models described above were applied to the data considering the landmark time as the start time for analysis.

Proportional hazard assumption was checked by plotting Schoenfeld residual against time. Missing values on drug prescriptions throughout follow-up were handled by single imputation using the Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) method. The distribution of missing data on drug prescriptions over the follow-up was as follow: 216 alive patients (42.1%) had missing prescriptions at six-month follow-up, 106 (23.1%) at 12-month follow-up and 22 (5.7%) at 24-month follow-up.

Analyses were performed with SAS 9.4 software (SAS Institute, Inc), using two-sided tests and a significance level set at 0.05.

3 | RESULTS

3.1 | Patients' characteristics

Among the 624 patients included in the present investigation, 404 (64.7%) were male, with a mean age of 73.5 ± 12.7 years. A total of 193 (30.9%) patients had a Charlson comorbidity index between five and nine, and 227 (36.4%) above nine; 124 (19.6%) had chronic kidney disease, and 128 (20.2%) had a history of COPD or asthma.

Overall, 392 (61.8%) patients had a history of HF, and 441 (69.6%) had a history of hypertension. There were 325 patients (52.1%) with a LVEF $\geq 30\%$, and 503 (80.7%) with NYHA classes III or IV.

Table 1 gives a description of drug prescriptions over the follow-up. At each time point, the most common drug prescriptions were the bitherapy (RAS blocker + BB) for 274 (41.3%) of patients at hospital discharge to 148 (41.0%) at 24-month follow-up, followed by the tritherapy (RAS blocker + BB + MRA) for 136 (22.8%) of patients at hospital discharge to 95 (26.3%) at 24-month follow-up. A total of 79 (13.2%) patients had BB exclusively at hospital discharge, and 44 (12.1%) at 24-month follow-up. At hospital discharge, 71 (11.9%) patients had a RAS blocker prescription exclusively and 51 (11.4%) at 24-month follow-up.

3.2 | Patients' characteristics according to long-term adherence to guidelines

Patients were distributed into five groups according to the long-term adherence to guidelines of their drug prescriptions as follows: 316 (50.6%) of patients had received drug prescriptions with a sustained adherence to ESC guidelines throughout their follow-up, 163 (26.1%) had sustained non-adherence to guidelines, 79 (12.6%) had once undergone a switch from adherent to non-adherent drug prescriptions, and 43 (6.9%) had undergone a switch from non-adherent to adherent drug prescriptions during the follow-up. Finally, 23 (3.7%) had undergone multiple switches

TABLE 1 Patterns of drug prescriptions over follow-up in patients with HFrEF from the EPICAL2 cohort study, France, 2011-2012

	Hospital discharge (N = 624)		6-mo follow-up (N = 513)		12-mo follow-up (N = 458)		24-mo follow-up (N = 380)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ACEIs or ARBs (exclusively)	71	11.9	41	13.7	44	10.0	51	11.4
Beta-blockers (exclusively)	79	13.2	34	11.3	38	10.7	44	12.1
MRAs (exclusively)	6	1.0	1	0.3	1	0.3	3	0.8
Tritherapy	136	22.8	72	24.0	82	23.1	95	26.3
Bitherapy	274	41.3	130	43.3	170	48.0	148	41.0
Beta-blockers + MRAs	7	1.2	1	0.3	2	0.6	7	2.0
ACEIs or ARBs + MRAs	17	2.8	10	3.3	7	1.9	4	1.1
None	34	5.7	11	3.7	18	5.1	19	5.2

Abbreviations: ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, Angiotensin receptor blockers; Bitherapy, ACEIs or ARBs + Beta-blockers; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; MRA, Mineralocorticoid receptor antagonists; Tritherapy, ACEIs or ARBs + Beta-blockers + MRAs.

between adherent and non-adherent drug prescriptions throughout the follow-up.

Table 2 presents patients' characteristics according to the long-term adherence groups. Patients from the sustained non-adherence group were older, with a lower corpulence, lower eGFR, and presented a higher Charlson index score indicating a higher burden of comorbidities than patients from the other adherence groups. Compared to patients from the other adherence groups, patients undergoing a switch from adherent to non-adherent drug prescriptions had more often hepato-jugular reflux; and patients switching from non-adherent to adherent prescriptions presented more often a history of dyslipidaemia and pulmonary embolism. Patients with multiple switches between adherent and non-adherent drug prescriptions lived more often in a nursing home and presented more often COPD or asthma and high blood pressure than any other adherence group.

3.3 | Survival

During an overall median follow-up period of 2.01 years (range, 0.01-3.00), a total of 305 (48.8%) patients died, that is 130 (42.6%) in the sustained adherence group, 127 (41.6%) in the sustained non-adherence group, 32 (10.5%) in the adherence to non-adherence group, 12 (3.9%) in the non-adherence to adherence group and 4 (1.3%) in the multiple switches group. The majority of the reported deaths (69%) were owing to CV causes. Seven patients were lost to follow-up: six from the sustained adherence group and one from the sustained non-adherence group.

Cumulative incidence curves are reported in Figure 3; a significant global difference of cumulative incidence of CV mortality between the five groups of adherence was highlighted (Gray's test $P < .001$). The cumulative incidence of CV mortality was greater in the sustained non-adherence group than the one observed in the four other groups (the sustained adherence, the adherence to

non-adherence, the non-adherence to adherence and the multiple switches groups).

3.4 | Association of drug prescriptions adherence groups with survival

Table 3 displays the results of the effect of long-term adherence groups on clinical outcomes (all-cause and CV mortality). After adjustment for the identified confounding factors, that is gender, age, BMI, living in a nursing home, alcohol abuse, smoking, dyslipidaemia, acute coronary syndrome, COPD/asthma, high blood pressure, eGFR, hepato-jugular reflux, arrhythmia, dementia, pulmonary embolism and the Charlson index, as compared to the sustained non-adherence group, the sustained adherence group had lower all-cause (HR = 0.37 95% CI: 0.25, 0.56) and CV mortality (SHR = 0.33 95% CI: 0.20, 0.56). Both clinical outcomes were also significantly lower in the adherence to non-adherence group (HR = 0.25 95% CI: 0.13, 0.45 and SHR = 0.20 95% CI: 0.10, 0.41), in the non-adherence to adherence (HR = 0.24 95% CI: 0.11, 0.55 and SHR = 0.11 95% CI: 0.04, 0.30), and in the multiple switches group (HR = 0.13 95% CI: 0.07, 0.51 and SHR = 0.12 95% CI: 0.08, 0.43).

3.5 | Landmark analysis

Results from landmark analysis performed on the 380 patients surviving beyond 24 months are shown in the Table S1. As compared to the sustained non-adherence group, the sustained adherence group had lower all-cause (HR = 0.17 95% CI: 0.11, 0.45) and CV mortality (SHR = 0.30 95% CI: 0.11, 0.74). Despite not reaching statistical significance, both clinical outcomes were also lower in the adherence to non-adherence group (HR = 0.57 95% CI: 0.24, 1.35 and SHR = 0.52 95% CI: 0.15, 1.74), in the non-adherence to adherence (HR = 0.24 95% CI: 0.09,

TABLE 2 Socio-demographic, medical history and clinical characteristics of drug prescriptions adherence groups in patients with HF_rEF from the EPICAL2 cohort study, France, 2011-2012

	Sustained adherence group		Sustained non-adherence group		Adherence to non-adherence group		Non-adherence to adherence group		Multiple switches group		P ^a
	N = 316 (50.6%)		N = 163 (26.1%)		N = 79 (12.6%)		N = 43 (6.9%)		N = 23 (3.7%)		
	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	
Socio-demographic characteristics											
Gender											.115
Male	213	67.4	102	62.6	45	57.0	25	56.8	18	81.8	
Female	103	32.6	61	37.4	34	43.0	19	43.2	4	18.2	
Age (y)	316	71.1 (13.1)	163	79.2 (10.8)	79	73.9 (11.7)	43	70.4 (12.4)	23	71.2 (12.4)	<.001
BMI (kg/m ²)											.040
Underweight or normal	97	35.4	55	43.7	26	39.4	8	21.1	7	38.9	
Overweight	98	35.8	45	35.7	17	25.8	13	34.2	3	16.7	
Obese	79	28.8	26	20.6	23	34.8	17	44.7	8	44.4	
Area of residence											.285
Meurthe-et-Moselle	102	32.3	40	24.5	32	40.5	15	34.1	7	31.8	
Moselle	121	38.3	78	47.9	26	32.9	18	40.9	7	31.8	
Meuse or Vosges	93	29.4	45	27.6	21	26.6	11	25.0	8	36.4	
Living in a nursing home	17	5.4	19	11.8	4	5.1	2	4.7	3	13.6	.007
Medical History											
HF known before hospitalization	187	59.2	111	68.1	51	64.6	24	54.5	13	59.1	.290
Ischaemic factors precipitating HF decompensation	108	34.2	60	36.8	24	30.4	12	27.3	6	27.3	.671
Dyslipidaemia	142	44.9	49	30.1	36	45.6	26	59.1	8	36.4	.002
Smoking	158	50.0	63	38.7	34	43.0	22	50.0	10	45.5	.212
Alcohol abuse	50	15.8	14	8.6	12	15.2	9	20.5	2	9.1	.140
Hypertension	215	68.0	112	68.7	56	70.9	33	75.0	17	77.3	.793
Acute coronary syndrome ST+ or ST-	167	52.8	78	47.9	31	39.2	23	52.3	9	40.9	.222
Peripheral arterial disease	45	14.2	29	17.8	10	12.7	9	20.5	5	22.7	.529
Arrhythmia	105	33.2	75	46.0	34	43.0	17	38.6	9	40.9	.070
Pulmonary embolism	11	3.5	18	11.0	1	1.3	5	11.4	2	9.1	.002
COPD/asthma	42	13.3	52	31.9	17	21.5	4	9.1	9	40.9	<.001
Diabetes mellitus	15	4.7	5	3.1	2	2.5	2	4.5	1	4.5	.9
Dementia	11	3.5	13	7.9	5	6.3	0	0.0	2	9.1	.09
Charlson Index	316	6.1 (2.5)	163	8.8 (2.2)	79	6.4 (2.5)	43	6.4 (2.5)	23	6.3 (2.6)	<.001
Clinical characteristics at admission											
LVEF (%)											
≤20	68	21.5	30	18.4	18	22.8	7	15.9	2	9.1	.142
20-30	102	32.3	35	21.5	20	25.3	12	27.3	6	27.3	
≥30	146	46.2	98	60.1	41	51.9	25	56.8	14	63.6	
NYHA classes											

(Continues)

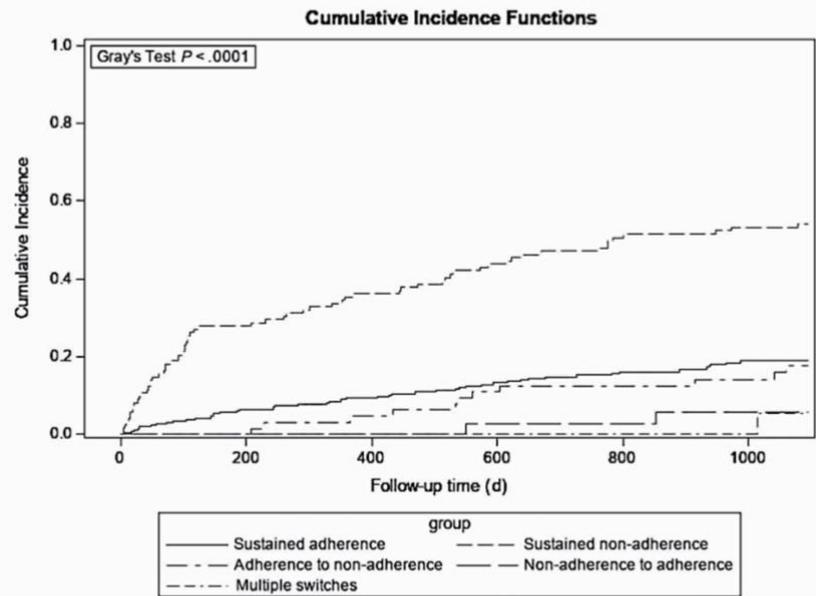
TABLE 2 (Continued)

	Sustained adherence group		Sustained non-adherence group		Adherence to non-adherence group		Non-adherence to adherence group		Multiple switches group		P ^a
	N = 316 (50.6%)		N = 163 (26.1%)		N = 79 (12.6%)		N = 43 (6.9%)		N = 23 (3.7%)		
	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	N	%/mean (SD)	
I-II	62	19.7	33	20.2	13	16.5	7	15.9	4	18.2	.926
III	115	36.6	67	41.1	29	36.7	20	45.5	8	36.4	
IV	137	43.6	63	38.7	37	46.8	17	38.6	10	45.5	
Glomerular filtration rate (ml/min/m ²)	316	58.1 (22.6)	163	44.1 (19.8)	79	50.8 (20.4)	43	51.1 (21.8)	23	52.4 (20.5)	<.001
Peripheral oedema	177	56.4	99	60.7	53	67.1	29	65.9	14	63.6	.38
Hepato-jugular reflux	35	11.4	14	8.6	17	21.8	2	4.5	3	14.3	.020
High blood pressure	75	24.1	25	15.3	19	24.1	9	20.5	9	42.9	.032
Hypotension	12	3.8	4	2.4	2	2.5	2	4.7	1	4.5	.821
Wide QRS complex	45	14.2	19	11.7	6	7.6	5	11.4	3	13.6	.592
Left bundle branch block	101	32.0	42	25.8	20	25.3	10	22.7	5	22.7	.416

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

^aChi-square test.

FIGURE 3 Cumulative cardiovascular death incidence during 3-year follow-up in patients with HFrEF from the EPICAL2 cohort, stratified by drug prescriptions long-term adherence to guidelines, France, 2011-2012



0.92 and SHR = 0.15 95% CI: 0.02, 1.30), and in the multiple switches group (HR = 0.22 95% CI: 0.05, 1.07 and SHR = 0.35 95% CI: 0.07, 1.84).

4 | DISCUSSION

Using a population-based sample of HFrEF patients followed up regularly for medication prescriptions and vital status over

3 years, we sought to determine how the continuity/discontinuity of physicians' adherence to guideline-recommended therapy over the follow-up affected long-term mortality, thereby extending the current knowledge by assessing adherence to guidelines at multiple time points. Using the sequence analysis, HFrEF patients were split into five groups of prescriptions' adherence, that is, the sustained adherence group, the sustained non-adherence group, the adherence to non-adherence group, the non-adherence

	Crude			Adjusted		
	HR/SHR	95% CI	P	HR/SHR	95% CI	P
All-cause mortality ^a						
Long-term adherence group*			<.001			<.001
Sustained non-adherence	1	(ref)	(ref)	1	(ref)	(ref)
Sustained adherence	0.33	0.23, 0.39		0.37 ^b	0.25, 0.56	
Adherence to non-adherence	0.29	0.20, 0.55		0.25 ^b	0.13, 0.45	
Non-adherence to adherence	0.18	0.18, 0.46		0.24 ^b	0.11, 0.55	
Multiple switches	0.12	0.07, 0.39		0.13 ^b	0.07, 0.51	
CV mortality ^c						
Long-term adherence group*			<.001			<.001
Sustained non-adherence	1	(ref)	(ref)	1	(ref)	(ref)
Sustained adherence	0.26	0.19, 0.35		0.33 ^d	0.20, 0.56	
Adherence to non-adherence	0.22	0.13, 0.38		0.20 ^d	0.10, 0.41	
Non-adherence to adherence	0.10	0.03, 0.23		0.11 ^d	0.04, 0.30	
Multiple switches	0.11	0.03, 0.35		0.12 ^d	0.08, 0.43	

TABLE 3 Prognostic impact of drug prescription adherence to ESC guidelines on 3-year survival in patients with HFREF from the EPICAL2 cohort study, France, 2011-2012

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; SHR, sub-distribution hazard ratio.

^aDerived from Cox proportional hazards models.

^bAdjusted for gender, age, body mass index, living in a nursing home, Smoking, Alcohol abuse, Dyslipidaemia, acute coronary syndrome ST + or ST-, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, glomerular filtration rate, high blood pressure, hepato-jugular reflux, arrhythmia, dementia, pulmonary embolism and the Charlson index.

^cDerived from multivariate Fine-Gray model.

^dAdjusted for age, body mass index, living in a nursing home, smoking, alcohol abuse, dyslipidaemia, chronic obstructive pulmonary disease/asthma, glomerular filtration rate, high blood pressure, hepato-jugular reflux, arrhythmia, pulmonary embolism and the Charlson index.

*The long-term adherence group was used as dependent variable.

to adherence group and the multiple switches group. Our results showed that: (a) sustained adherence to guidelines was associated with better outcomes (all-cause and CV mortality) as compared to sustained non-adherence, and (b) discontinued adherence to guidelines (ie the adherence to non-adherence, the non-adherence to adherence group and the multiple switches group), or in other words, a limited adherence to guidelines over time was associated with a lower all-cause and CV mortality as compared to a sustained non-adherence.

As compared to a sustained non-adherent prescription, we evidenced a significant survival benefit in case of sustained adherence to guidelines, that is when physician's prescriptions of RAS blockers, BB and MRA conformed to the recommendations at multiple time points over 24 months. Notably, the positive effect of long-term guideline adherence on 3-year all-cause and CV mortality remained

significant after adjustment for major potential confounders, that is, gender, age, BMI, living in a nursing home, alcohol abuse, smoking, dyslipidaemia, acute coronary syndrome, COPD/asthma, eGFR, high blood pressure, hepato-jugular reflux, arrhythmia, dementia, pulmonary embolism and the Charlson index.

Our results provide additional evidence to support the clinical effectiveness of guideline-recommended therapies over time in unselected HFREF patients from a real-world setting and suggest that the prescription of recommended drugs, even discontinuously over time, is beneficial. Indeed, we reported a risk reduction in all-cause and CV deaths respectively in the adherence to non-adherence group, the non-adherence to adherence group and the multiple switches group as compared to patients not receiving the guideline-recommended medications at any time point during the follow-up. This association may raise the hypothesis that reintroducing

the recommended treatment after a transient discontinuation, whatever the cause of discontinuation, is associated with better survival, similar to what was implemented for instance in the MRA pivotal trials, where the study drug was reintroduced after the resolution of an hyperkalaemic episode.²¹ Unfortunately, follow-up data on patients' clinical characteristics were not collected, and therefore, the reasons for the discontinuation remain for investigation.

Major clinical trials enrolling HFrEF patients showed the pivotal role of neuro-hormonal antagonists, that is ACEI, MRA and BB, in reducing mortality.^{8,21-26} A recent meta-analysis²⁷ derived from 58 relevant clinical trials conducted between 1987 and 2017 showed that the tritherapy and the bitherapy combinations were associated with a risk reduction of 56% and 42% respectively on all-cause mortality. However, clinical trials are generally conducted under ideal conditions, among highly selected patients, that is younger patients presenting with less comorbidities who are managed by hyperspecialized physicians that lead to poor external validity, that is the generalizability of their results in a real-world setting raises concerns.²⁸ In addition, studies focusing on the impact of adherence to guideline-recommended HF medications on clinical outcomes are limited in real-world practice, particularly over a long-term follow-up. A recent study derived from the QUALIFY international survey¹² in 6118 ambulatory HFrEF patients reported that physician's adherence to guidelines was associated with a reduced CV mortality at 18-month follow-up. Similarly, a German survey of 1,054 HF patients²⁹ showed a relative risk reduction of about 50% when comparing the best guideline implementation vs the worst. However, both previous studies have considered the treatment at a single time point, (ie adherence at baseline) assuming that physicians' prescriptions remain perfectly stable over time. Few other studies, as the Austrian Heart Failure Registry, have showed a positive impact of guideline adherence optimization, but only over two time points, (inclusion and a predefined follow-up visit 12 months later),¹⁰ assuming that HF medications prescription evolution over time is perfectly linear.

Our results extended the existing knowledge by assessing very long-term adherence to guidelines at multiple time points. In fact, assuming that HF drug prescriptions' remain stable over time^{12,29} or change linearly over 12 months¹⁰ does not always hold, considering that HFrEF patients' are frail with many comorbidities, such as hypotension, worsening renal function or hyperkalaemia^{8,30} that could lead to contraindications of medications, drug interactions, poor tolerance and adverse events.^{31,32} Those conditions as well as patients' elderly age may all affect guideline adherence by physicians, especially over time; and physicians may adapt their prescriptions accordingly to focus on symptoms relief and improving quality of life of patients.³³ Our study overcame this limitation by considering separately patients with discontinuous adherence and produced evidence of an improved survival in groups with discontinuous adherence, suggesting that the implementation of the guideline-recommended therapy any time after a HF hospitalization is better than never being prescribed the recommended drugs.

4.1 | Strengths and limitations

We included consecutively patients in 21 recruiting hospitals spread over the Lorraine region, thus minimizing the risk of selection bias and increasing the external validity of our study. HFrEF patients of our sample were thus fairly representative of the general population of HFrEF patients, with for example a mean (SD) age of 73.5 (12.7) years, that is similar to the mean (SD) age 72¹⁴ years reported in a representative community-based sample of HFrEF patients.³⁴ Percentages of multiple comorbidities in our sample were also similar to those reported previously.³⁴ In the same way, we reported 1-year and 3-year survival rates of 73.4% and 51.2%, respectively, which are consistent with those reported in other population-based cohorts of HFrEF patients, that is 1-year survival rate of 71%³⁵ and 2-year survival rate of 60%.⁵

Our study results should be interpreted in the context of some limitations. First, as adherence groups were defined after patients' inclusion in the study, they are susceptible to immortal time bias. To evaluate this risk of bias and then assess the robustness of the associations found, we did landmark analysis, based on patients with a 24-month survival; and results were similar to those of the main analyses in all ways except they did not reach statistical significance, probably resulting from a lack of power due to sample reduction. Second, although we attempted to adjust for many confounders, our results, as in all observational studies, may be affected by residual confounding related to unmeasured confounders. Third, we considered physician's drug prescriptions as a measure of exposure to recommended guidelines and did not follow-up the compliance of patients representing the real intake of the drugs, which could induce a non-differential misclassification bias of the exposure, resulting in HRs or SHRs biased towards the null.³⁶ However, despite this limitation, the long-term adherence to guidelines remained associated with reduced mortality as compared with the sustained non-adherence. Fourth, data on patients' clinical characteristics were not assessed over the follow-up; these data could have explained reasons of discontinuing recommended drug prescriptions. Fifth, as in all observational studies, our results may be affected by residual confounding related to unmeasured confounders, although we attempted to adjust for many confounders. Finally, the relatively small sample size especially when subdivided into five groups may have hindered the ability to detect real survival differences that exist between groups, and consequently, our findings must be considered with caution. They need to be confirmed in other investigations.

5 | WHAT IS NEW AND CONCLUSION

In a real-life setting of HFrEF patients, a sustained prescription of ACEI/ARB and BB or ACEI/ARB, BB and MRA over time was associated with a lower 3-year all-cause and CV mortality rate as compared with a sustained non-adherence. Patients who were prescribed the recommended drug prescriptions even discontinuously over time

showed a lower all-cause and CV mortality than patients being prescribed none of these drugs. Our study highlights the importance of adherence to guidelines anytime in HFrEF, and pleads for (a) initiating recommended medication at any time of HFrEF evolution, and (b) resettling the recommended therapies whenever the patient's clinical condition allows it.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all physicians from the 21 participating centres in the EPICAL2 clinical cohort study (Hôpitaux de Brabois et Hôpital Central, CHU Nancy; CH Luneville; Espace chirurgical Ambroise Paré Nancy; CH Alpha Santé Mont-Saint-Martin; CH Pont-à-Mousson; CH Saint-Nicolas Verdun; Hôpital Bon-Secours CHR Metz; CH Freyming Merlebach; Hôpital Sainte-Blandine Metz; Hôpital Bel Air CHR Thionville; CH Marie-Madeleine Forbach; Hôpital Alpha Santé Hayange; CH Saint-Nicolas Sarrebourg; Hôpital Lemire Saint-Avold; Hôpital des Armées Legouest Metz; Clinique Claude Bernard Metz; CH Saint-Charles Saint-Dié; CH Jean Monnet Epinal; CH Neufchâteau; CH Vittel). We would also like to thank all participants and patients of EPICAL2.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

AUTHOR CONTRIBUTION

NA and NT contributed to conception and design of the study, data acquisition and interpretation of results, and critically revised the manuscript; SB contributed to analysis and interpretation, and drafted manuscript. All authors gave final approval and agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

ORCID

Sarah Bitar  <https://orcid.org/0000-0002-8157-7447>

REFERENCES

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure.* 2014;1(1):4-25.
- Juillière Y, Ferrières J. Nouvelle ère thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite : quelle population de patients français cela concerne-t-il? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2016;65(4):237-239.
- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(11):570-585.
- Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(3):158-168.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-2442.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-869.
- Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet.* 2019;393(10175):1034-1044.
- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1414-1423.
- Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):83-89.
- Frankenstein L, Rempis A, Fluegel A, et al. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):574-580.
- Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;27(1):921-929.
- Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):345-354.
- Busson A, Thilly N, Laborde-Castérot H, et al. Effectiveness of guideline-consistent heart failure drug prescriptions at hospital discharge on 1-year mortality: Results from the EPICAL2 cohort study. *Qualify.* *Eur J Intern Med.* 2018;1(51):53-60.
- Laborde-Castérot H, Agrinier N, Zannad F, et al. Effectiveness of a multidisciplinary heart failure disease management programme on 1-year mortality. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(37):e4399.
- Bitar S, Agrinier N, Alla F, Rossignol P, Mebazaa A, Thilly N. Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: results from the EPICAL2 cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1489-1500.
- Analyzing and Visualizing State Sequences in R with TraMineR | Gabadinho | Journal of Statistical Software.* [cited 2018 May 17]; <https://www.jstatsoft.org/article/view/v040i04>
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496-509.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):492-499.
- Agarwal P, Moshier E, Ru M, et al. Immortal Time Bias in Observational Studies of Time-to-Event Outcomes. *Cancer Control* [Internet]. 2018;25(1):107327481878935.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-2199.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-2007.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435.

25. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302.
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–717.
27. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis: incremental benefit of drug therapies for chronic HFREF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1315–1322.
28. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312(7040):1215–1218.
29. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(12):1236–1245.
30. Zannad F, Cardiorenal RP, Revisited S. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929–944.
31. Lien CTC, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(1):91–98.
32. Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors – a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Health* [Internet]. 2014;72(1).
33. Daamen MA, Hamers JP, Gorgels AP, Tan FE, Schols JM, Brunner-la Rocca H-P. Treatment of heart failure in nursing home residents. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(1):44–50.
34. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464–472.
35. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalke AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019;13:l223.
36. Rothman KJ. *Modern epidemiology* [Internet]. Lww; 2012 [cited 2019 Oct 14]. <https://www.biblio.com/book/modern-epidemiology-kenneth-j-rothman/d/955031309>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Bitar S, Thilly N, Agrinier N. Sustained adherence to ESC guideline-recommended medications is associated with lower long-term mortality in heart failure and reduced ejection fraction: Insights from the EPICAL2 cohort. *J Clin Pharm Ther*. 2020;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13176>

2.2. Principaux résultats

Les patients ont été répartis dans cinq groupes d'adhésion aux recommandations de la façon suivante: 316 (50,6 %) patients, ayant reçu des prescriptions médicamenteuses adhérentes aux recommandations de l'ESC tout au long du suivi, dans le groupe « adhésion soutenue » ; 163 (26,1%) patients, avec des prescriptions non-adhérentes aux recommandations au cours du suivi, dans le groupe « non-adhésion soutenue » ; 79 (12,6 %) patients, ayant subi un changement entre prescriptions adhérentes et non-adhérentes dans le groupe « adhésion, non-adhésion » et inversement 43 (6,9%) patients dans le groupe « non-adhésion, adhésion » ; et finalement 23 (3,7 %) patients avec plusieurs changements au cours du suivi, dans le groupe « changements multiples ».

La comparaison des courbes d'incidence cumulée des cinq groupes d'adhésion a mis en évidence une mortalité cardiovasculaire plus élevée dans le groupe « non-adhésion soutenue » que celle observée dans les quatre autres groupes, avec un test de gray <0,001.

Les modèles de survie (Cox et Fine et Gray) ont mis en évidence qu'après ajustement sur les facteurs de confusion, comparé au groupe « non-adhésion soutenue », le groupe « adhésion soutenue » était significativement associé à une mortalité totale et cardiovasculaire plus faible (HR = 0,42 IC à 95%: 0,35-0,60 et SHR = 0,31 IC à 95%: 0,20-0,46). Les deux critères de jugements cliniques ont également été améliorés de façon significative dans le groupe « adhésion, non-adhésion » (HR = 0,34 IC à 95%: 0,22-0,54 et SHR = 0,26 IC à 95%: 0,14-0,48), dans le groupe « non-adhésion, adhésion » (HR = 0,26 IC à 95%: 0,14-0,50 et SHR = 0,13 IC à 95%: 0,05-0,36) et dans le groupe « changements multiples » (HR = 0,15 IC à 95%: 0,05-0,48 et SHR = 0,14 IC à 95%: 0,04-0,46).

Pour tenir compte du biais de temps immortel, nous avons effectué une analyse de sensibilité à un temps Landmark fixé à 24 mois. Les patients qui sont décédés avant ce temps Landmark ont été exclus de cette analyse et les groupes d'adhésion ont été redéfinis.

Les résultats de l'analyse de sensibilité sur les 380 patients survivant au-delà de 24 mois étaient comparables aux résultats principaux (tableau 12). Par rapport au groupe « non-adhésion soutenue », le groupe « adhésion soutenue » avait une mortalité totale (HR = 0,17 IC à 95%: 0,11, 0,45) et cardiovasculaire (SHR = 0,30 IC à 95%: 0,11, 0,74) plus faible. Bien qu'ils n'atteignent pas la significativité statistique, les deux critères de jugements cliniques étaient également plus faibles dans le groupe « adhésion, non-adhésion » (HR = 0,57 IC à 95% :0,24, 1,35 et SHR = 0,52 IC à 95%: 0,15, 1,74), « non-adhésion, adhésion » (HR = 0,24 IC à 95%: 0,09, 0,92 et SHR = 0,15 IC à 95%: 0,02, 1,30), et dans le groupe « changements multiples » (HR = 0,22 IC à 95%: 0,05, 1,07 et SHR = 0,35 IC à 95%: 0,07, 1,84).

Tableau 12. Impact pronostique de l'adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de l'ESC sur la survie à 3 ans chez les patients atteints d'ICFER survivants à 24 mois de suivi.

	Brut			Ajusté		
	HR/SHR	95% IC	p	HR/SHR	95% IC	p
Mortalité totale^a						
Groupe d'adhésion			<0,001			0,004
Non-adhésion soutenue	1	(ref)	(ref)	1	(ref)	(ref)
Adhésion soutenue	0,26	0,14-0,48		0,17 ^a	0,11- 0,45	
Adhésion, non-adhésion	0,54	0,27- 1,10		0,57 ^a	0,24- 1,35	
Non-adhésion, adhésion	0,19	0,06- 0,66		0,24 ^a	0,09- 0,92	
Changements multiples	0,37	0,11- 1,25		0,22 ^a	0,05- 1,07	
Mortalité cardiovasculaire^b						
Groupe d'adhésion			<0,001			0,04
Non-adhésion soutenue	1	(ref)	(ref)	1	(ref)	(ref)
Adhésion soutenue	0,21	0,10- 0,44		0,30 ^b	0,11- 0,74	
Adhésion, non-adhésion	0,34	0,13- 0,89		0,52 ^b	0,15- 1,74	
Non-adhésion, adhésion	0,08	0,01- 0,65		0,15 ^b	0,02- 1,30	
Changements multiples	0,31	0,07- 1,36		0,35 ^b	0,07- 1,84	

^a modèle de Cox ajusté sur les variables sexe, âge, l'indice de masse corporelle, vivre dans une maison de retraite, tabagisme, abus d'alcool, dyslipidémie, syndrome coronarien aigu ST + ou ST-, BPCO / asthme, taux de filtration glomérulaire, hypertension artérielle, reflux hépato- jugulaire, arythmie, démence, embolie pulmonaire et indice de Charlson.

^b modèle de Fine et Gray ajusté sur les variables âge, indice de masse corporelle, , vivre dans une maison de retraite, tabagisme, abus d'alcool, dyslipidémie, BPCO / asthme, taux de filtration glomérulaire, hypertension artérielle, reflux hépato - jugulaire, arythmie, embolie pulmonaire et indice de Charlson .

2.3. Conclusion

Dans un contexte de prise en charge réel de patients atteints d'ICFER, une prescription prolongée au fil du temps de la bithérapie IEC/ARAII-BB ou de la trithérapie IEC/ARAII-BB-ARM était associée à une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire à 3 ans chez les patients par rapport à l'absence de prescription de ces médicaments. Les patients à qui on a prescrit les prescriptions médicamenteuses recommandées, même de manière discontinue au fil du temps, ont montré une mortalité toutes causes et CV plus faible que les patients ne recevant aucun de ces médicaments. Ces résultats confirment l'importance du respect des recommandations à tout moment de la prise en charge des patients, et plaide pour l'initiation des médicaments recommandés à tout moment de l'évolution de la maladie, et la réinstallation des thérapies recommandées chaque fois que l'état clinique du patient le permet.

Article 3 : Impact pronostic des trajectoires médicamenteuses sur la mortalité à trois ans dans l'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection préservée : résultats de l'étude de cohorte EPICAL2

3.1. Contexte et présentation

Dans l'étude précédente, nous avons montré que l'inhibition neurohormonale avec les BB, IEC/ARA II et ARM s'est avérée efficace pour améliorer la survie chez les personnes souffrant d'ICFER. Cependant, l'efficacité de ces médicaments chez les patients atteints d'ICFEP n'est pas encore établie et les essais cliniques n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice des BB (204), des IEC/ARA II (200,235) et des ARM (236) chez les patients atteints d'ICFEP jusqu'à présent. Malgré ce manque de preuves, plusieurs études observationnelles ont indiqué que ces médicaments étaient couramment prescrits en cas d'ICFEP (64,237) et les preuves de leur efficacité chez des patients non sélectionnés atteints d'ICFEP s'accumulent (11,12).

Cependant, les modalités de prescriptions de ces médicaments (associés ou individuels) et leur variation intra-individuelle dans le temps, ainsi que leur effet sur la mortalité à long terme, n'ont pas été évalués. Pourtant, les études longitudinales observationnelles pourraient offrir une occasion unique de mieux comprendre l'impact pronostique à long terme des modalités de prescriptions de ces médicaments, ainsi que leur maintien ou leur arrêt dans le temps. Cela pourrait aider à rassembler des preuves pour affiner les recommandations chez les patients atteints d'ICFEP pour lesquels l'innovation pharmacologique peine encore à identifier des médicaments efficaces.

Dans ce contexte, nous avons dans ce travail décrit les modalités de prescriptions des BB, IEC/ARA II et ARM et leur variation dans le temps chez les patients atteints d'ICFEP, puis nous avons évalué leur effet sur la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire sur trois ans.

Ce travail a fait l'objet d'une soumission (Article 3) sous la forme d'un article original et est en cours de révision dans la revue *European journal of preventive cardiology*, présenté dans sa forme soumise, ci-après.

**Prognostic association of medications trajectories with three-year mortality
in heart failure and preserved ejection fraction: findings from the
EPICAL2 cohort study**

Sarah BITAR ^{a,b}, Nathalie THILLY ^{b,c}, Nelly AGRINIER ^{a,b}

^aUniversité de Lorraine, APEMAC, F-54000 Nancy, France

^bCHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie Clinique, F-54000 Nancy, France

^cCHRU-Nancy, Université de Lorraine, Département Méthodologie Promotion Investigation, F-54000 Nancy, France

*Correspondance to

Sarah BITAR : s.bitar@chru-nancy.fr

Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54 505 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel.: +33(0)3 83 85 21 65

Fax: +33(0)3 83 85 12 05

Word count (including references): 5771

Abstract

Background: The aims of this study were to describe combinations of beta-blockers (BB), renin-angiotensin system (RAS) blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) prescriptions and their trajectories in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients, and to assess their effect on the three-year all-cause and cardiovascular (CV)-mortality.

Design: We used data from the EPICAL2 cohort of 689 hospitalized HFpEF patients. Medication prescriptions were collected at hospital discharge and at six, 12, and 24 months after discharge.

Methods: A multi-trajectory approach was used to conjointly model groups of individuals following similar trajectories over medications prescriptions. We used Cox and Fine-Gray models, to evaluate respectively the associations between three-year all-cause mortality and CV-mortality and the trajectory groups.

Results: Multi-trajectory modelling revealed five distinct trajectory groups: group 1 stable ACEI/ARB and BB prescriptions, group 2 stable ACEI/ARB prescription, group 3 stable BB prescription, group 4 stable prescription of none of the medications, and group 5 stable ACEI/ARB, BB, and MRAs prescription. As compared to the group of patients receiving none of the three medications, patients receiving a stable prescription of one or a combination of two or the three medications over two years had a lower overall mortality over three-year follow-up. However, none of these trajectory groups was associated with a lower CV-mortality over three years.

Conclusion: In an unselected population-based sample of HFpEF patients, the long-term stable use of the combination ACEI/ARB and BB, BB exclusively, ACEI/ARB exclusively, or the combination ACEI/ARB and BB and MRAs was associated with reduced three-year all-cause mortality.

Key words: heart failure, preserved ejection fraction, medication, trajectory, long-term outcomes.

INTRODUCTION

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) incidence has been increasing over the past decades, accounting for nearly 54% out of the total incidence of congestive heart failure, a proportion that will continue to rise due to the progressive aging of population (1,2). HFpEF is of poor prognostic with a mortality rate of 29% at one year (3), and hospital readmission rates reaching 55 % over a mean follow-up of 50 months in I-PRESERVE patients (4).

Neurohormonal inhibition with beta-blockers (BB), renin-angiotensin system (RAS) blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) have proven effective to improve survival and reduce hospitalizations rates in people with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF), and are thus recommended as a first line medications in HFrEF (5). In contrast, the efficacy of these medications in HFpEF patients is not established yet. Randomized controlled trials (RCT) have failed to demonstrate a benefit of (BB) (6), RAS blockers (7–9), and MRAs (10) in HFpEF patients so far. Despite this lack of evidence, several observational studies focusing on medications prescribed before index hospitalization, during index hospitalization, and at discharge, reported that these medications were commonly prescribed in HFpEF (11–16). In addition, derived from longitudinal observational studies, evidence of effectiveness of BB, RAS blockers and MRAs in unselected HFpEF patients is piling up (17–19).

However, combinations of BB, RAS blockers, and MRAs and their intra-individual variation over time, as well as their effect on long-term mortality, were scarcely assessed. Yet, observational longitudinal studies might offer a unique opportunity to better understand the long-term prognostic impact of combinations of these medications, and their maintenance or interruption over time. This might help gather evidence to refine guidelines in HFpEF patients for whom pharmacological innovation still struggles to identify effective medications.

To further assess the effect of HF medications prescribed in clinical practices, and their variations over time, on the prognosis of HFpEF patients, we used data from the Epidemiologie

et Pronostic de l'Insuffisance Cardiaque Aigue en Lorraine (EPICAL2) cohort. First, we described combinations of BB, RAS blockers, and MRAs prescriptions and their variation over time in HFpEF patients, and second, we assessed their effect on the three-year all-cause and cardiovascular (CV) mortality.

METHODS

Setting, design and population

The EPICAL2 (Epidémiologie et Pronostic de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë en Lorraine, Epidemiology and Prognosis of Acute Heart Failure in Lorraine) study was a prospective, observational community-based cohort study, already described elsewhere (20,21). Briefly, this cohort involved 21 volunteer hospitals spread over the Lorraine region of Northeast France (population of 2,350,000 according to the 2012 census), which enrolled 2,254 consecutive adults hospitalized for acute HF or who developed an acute HF during hospitalization between October 2011 and October 2012 in cardiac intensive care units, cardiology departments, or emergency departments. Patients were then followed up for three years after discharge from the index hospitalization or until death if it occurred first. The objectives of this cohort study were (i) to describe morbidity and mortality in HF, (ii) to identify the main prognostic factors in HF patients, and (iii) to assess the effectiveness of various aspects of HF care. The present investigation is part of the third objective of EPICAL2.

Sampling

We selected patients from EPICAL2 alive at hospital discharge and with HFpEF, defined as left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ based on the 2016-ESC guidelines (5). Patients who were lost-to-follow-up immediately after hospital discharge and patients with missing prescription at hospital discharge were excluded (Figure 1).

Data collection

Sociodemographic characteristics, medical history, and clinical characteristics were collected at hospital admission from medical records by trained research staff using a standardized form. Socio-demographic characteristics included sex, age (≤ 65 , 66-80, and > 80 years), body mass index (BMI: underweight or normal [< 25 kg/m²], overweight [25-30 kg/m²], and obese [> 30 kg/m²]), area of residence, and type of residence (nursing home or community dwelling). Medical history consisted of cardiovascular risks factors (i.e. dyslipidemia, smoking, alcohol abuse, hypertension, personal history of acute coronary syndrome with or without ST segment elevation, personal history of stroke or transient ischemic attack [TIA], and family history of cardiovascular disease); cardiovascular conditions (i.e. history of HF, peripheral arterial disease, valvular heart disease, arrhythmia and pulmonary embolism); comorbidities (i.e. diabetes mellitus, chronic kidney disease [CKD], asthma or chronic obstructive pulmonary disease [COPD], sleep apnea syndrome, dementia, and depressive syndrome). To assess the burden of comorbidities, the Charlson index (22) was calculated and categorized into three categories (≤ 5 ; 6-8; ≥ 9). Whether ischemic factors precipitated the current HF decompensation was also collected.

Clinical characteristics consisted of New York Heart Association (NYHA) Functional Class, acute pulmonary edema, peripheral edema, hepato-jugular reflux, high blood pressure (defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or/and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg), left bundle branch block, atrial fibrillation or flutter, atrioventricular block, signs of myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy.

HF medication prescriptions, i.e. RAS blockers (namely angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEI] or angiotensin II receptor blockers [ARB]), BB, and MRA were collected at

hospital discharge from medical records; and at six, 12, and 24 months after discharge through patients' general practitioners' records.

Unless otherwise specified, all variables were collected and analyzed as categorical variables. The outcomes of interest were all cause and CV mortality during the three years following the index hospitalization. The vital status of each patient and the date of death, if appropriate, were collected through civil registries, and the cause of death through the French national death registry, INSERM-CépiDc. Survival time was calculated from the date of hospital discharge. Surviving patients were censored at the end of the three-year follow-up, or at the date of last follow-up in case of loss to follow-up.

Ethics

The EPICAL2 cohort was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the national ethic committees (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche no. 10.030, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés no. 9111069 and no. 9111069v1), and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT02880358). All patients were informed about the study protocol and were free to decline inclusion in the cohort.

Statistical analyses

We adopted a group-based trajectory modelling (GBTM) approach using the SAS TRAJ procedure to identify treatment trajectory groups during a 24-month follow-up. This procedure includes a finite mixture modelling of longitudinal observations resulting in homogenous trajectory groups of individuals with similar evolution of the outcome of interest, e.g. HF medication, over time (23). For our purpose, a recent extension of the GBTM (24), called the multi-trajectory approach, was used to conjointly model groups of individuals following similar

trajectories over the three medication prescriptions of interest, i.e. BB, RAS blockers and MRAs prescriptions. The advantage of this extension is its ability to provide an overall therapeutic strategy by identifying conjointly the patterns of prescriptions of the three medications of interest over time. The optimal number of trajectory groups was determined based on two criteria: first, the maximization of the Bayesian information criterion (BIC), the best model was considered the one with the lowest BIC value; and second, by setting the minimal group size at 5% of participants. Once the number of trajectory groups determined, various polynomial trends were tested (linear, quadratic and cubic) to define the shape of trajectories. We then used the posterior probabilities of trajectory group membership for individuals to assess the goodness of fit, with a minimum average posterior probability of 0.70 for all trajectory groups considered as evidence of acceptable model fit (25).

To assess whether data were missing at random (MAR) or completely at random (MCAR), missing patterns for the three medication prescriptions were characterized using the SAS macro %missingPattern (26) to search for evidence of monotonicity, unit nonresponse, and file matching. MAR/MCAR prescription data were not imputed, since GBTM handles missing data using maximum likelihood estimation (25). A sensitivity analysis using patients with complete prescription data was also performed.

Patients' baseline characteristics were described overall, and stratified by the identified trajectory groups, and then compared across trajectory groups using a khi2 test.

Survival during three-year follow-up was described using Kaplan Meier estimates stratified by trajectory groups. The Log-rank test was used to overall compare survival across trajectory groups. Semi proportional hazards Cox models were used to estimate association between trajectory groups and all-cause mortality. The final Cox model was adjusted for patients' baseline characteristics associated with both trajectory groups and mortality with a p-value of

< 0.2 . We checked the proportionality hazards assumption for Cox models on by plotting Schoenfeld residuals.

Cumulative incidence of CV mortality over time between trajectory groups was estimated using Fine and Gray sub-distribution hazards approach, and compared using Gray's tests. The association of trajectory groups with CV mortality was assessed using bivariate then multivariate Fine-Gray proportional hazard models, considering non-CV mortality as a competing risk. The final Fine-Gray model was adjusted for patients' baseline characteristics associated with both trajectory groups and CV mortality with a p-value of < 0.2 .

To account for immortal time bias, we performed a landmark analysis at 24 months (27,28). Patients who died prior to the landmark time were excluded from this analysis, and trajectory groups were redefined. Cox and Fine-Gray proportional hazard models were then applied as described above considering the landmark time as the starting point.

Variables with missing data at inclusion (i.e. BMI, peripheral edema, hepato-jugular reflux, high blood pressure) were handled by multiple imputation methods. All steps of the analyses described above were used for analysis of five imputed datasets, and then results were pooled. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

These analyses were performed with SAS v9.4 (SAS Inst. Inc., Cary, NC).

RESULTS

A total of 689 HFpEF patients were included in the present investigation, and their baseline characteristics are described in Table 1.

Description of medications' trajectory groups identified over time

No structured missing data pattern, such as monotonicity, unit nonresponse, or file matching was observed for any BB, RAS blockers, and MRAs prescription. Accordingly, data were considered MAR for BB, ACEI/ARB and MRAs.

The lowest BIC of the mixture model was obtained with five trajectory groups plotted in Figure 2. This model had an acceptable model fit. Overall, at hospital discharge, the rates of prescriptions were 68.6%, 58.7% and 10.0% for ACEI/ARB, BB, and MRAs, respectively. The overall and detailed description of medication prescriptions in the five groups is presented in Table S1. Group 1 (N=232, 33.6% of patients) gathered patients who were prescribed both ACEI/ARB and BB that remained stable over time. Group 2 (N=199, 28.8% of patients) gathered patients who were essentially prescribed ACEI/ARB that remained stable over time. Group 3 (N=133, 19.3% of patients) gathered patients who were prescribed BB that remained stable over time. Group 4 (N=78, 11.3% of patients) gathered patients not being prescribed any of the three medications under scrutiny over time. And group 5 (N=47, 6.8% of patients) gathered patients who were prescribed an association of ACEI/ARB, BB, and MRAs that remained stable over time. Restricting the analysis to patients with complete prescription data did not alter the number neither the size of the resulting trajectory groups (Figure S1).

Characteristics of HFpEF patients according to medications' trajectory groups

Characteristics across medications' trajectory groups are described in Table 1. Sex ($p=0.005$) was associated with treatment profile, with the highest frequency of female being observed in group 3 (BB) and the lowest observed in group 2 (ACEI/ARB). Cardiovascular risk factors were also associated with medications trajectories: smoking ($p=0.007$) was more often observed in the group 5 (ACEI/ARB, BB, and MRAs) than in the other groups; while hypertension ($p < 0.001$) was less frequent in group 4 (none of the medications). Three comorbidities were imbalanced between groups: arrhythmia ($p=0.012$) was more often observed in group 5

(ACEI/ARB, BB, and MRAs), asthma or COPD ($p < 0.001$) in group 2 (ACEI/ARB), and chronic kidney disease in group 3 (BB, $p=0.048$) than in the other groups. Among clinical characteristics, the presence of hepato-jugular reflux at hospital admission ($p=0.011$) was more frequent in patients from group 5 (ACEI/ARB, BB, and MRAs) than in the other groups, as well as atrioventricular block at admission ($p=0.033$) in group 4 (none of the medications).

Prognostic impact of medications' trajectory groups

A total of 367 (53.3 %) deaths occurred during an overall median follow-up period of 2.6 years (range, 0.01–3.0). There were 111 (30.2%) in group 1, 112 (30.5%) in group 2, 70 (19.1%) in group 3, 51 (13.8%) in group 4, and 23 (6.3%) deaths occurring among patients in group 5. About 47% of the reported deaths were CV deaths.

Kaplan Meier survival curves are reported in Figure 3. Highest mortality was observed in group 4 (none of the medications, $p=0.023$).

The crude and adjusted associations of these trajectory groups with mortality are shown in Table 2. After adjustment for the identified confounding factors, i.e. sex, age, body mass index, area of residence, living in a nursing home, chronic kidney disease, high blood pressure, arrhythmia, dementia, depressive syndrome, hepato-jugular reflux, peripheral edema and atrial fibrillation or flutter, as compared with HFpEF patients from group 4 (none of the medications), patients from all other groups had a reduced risk of all-cause mortality. Results from landmark analysis performed on the 326 patients surviving beyond 24 months are shown in the supplementary table S2. As compared with HFpEF patients from group 4 (none of the medications), patients from group 1 (ACEI/ARB and BB, HR = 0.5, 95% CI: 0.5-0.9) and group 2 (ACEI/ARB, HR = 0.6, 95% CI: 0.4-0.9) had a significant reduced risk of all-cause mortality.

Cumulative incidence curves are reported in Figure 4. The cumulative incidence of CV mortality differed across groups ($p < 0.023$), with the highest mortality observed in group 4 (none of the medications). Patients from group 1 (ACEI/ARB and BB) had a lower mortality as compared to patients from group 4 (crude SHR = 0.6, 95% CI: 0.3-0.9). However, none of the identified BB, RAS blockers, MRAs groups remained significantly associated with CV-mortality after adjustment. Landmark analysis did not modify these results (Table S2).

DISCUSSION

Using a population-based sample of HFpEF patients, we identified five distinct longitudinal BB, RAS blockers, and MRAs prescriptions patterns: group 1 stable ACEI/ARB and BB prescriptions, group 2 stable ACEI/ARB prescription, group 3 stable BB prescription, group 4 stable prescription of none of the medications, and group 5 stable ACEI/ARB, BB, and MRAs prescription. Our results showed that the largest group of patients (33.6%) received both ACEI/ARB and BB over the follow-up, while the smallest group (6.8%) received the association of ACEI/ARB, BB, and MRA over time. About 29% of patients were mainly treated with ACEI/ARB exclusively and 19.3% received mainly BB during the follow-up probably reflecting the greater prevalence of contraindications and comorbidities precluding the use of BB (COPD), or ACEI/ARB (chronic kidney disease) observed in these two groups. In contrast, 11.3% of patients received none of the three medications over time. Our study findings also showed that all the identified trajectory groups remained stable over time meaning that once prescribed at discharge, HF medication prescription are maintained by physicians in HFpEF patients admitted at least once to the hospital for HF. When examining the adjusted association between those groups and mortality, we showed that, compared to the group of patients receiving none of the three medications, patients receiving a stable prescription of one or a

combination of two or the three medications over two years had a lower overall mortality over three year. However, none of these stable trajectory groups were associated with a lower CV-mortality over three year.

ACEI/ARB, BB, and MRA prescriptions in HFpEF

Medications at hospital discharge in patients with HFpEF have been extensively investigated. Depending on the setting and the LVEF threshold considered to define HFpEF, prescription rates varied between studies, but consistently indicated that HFpEF patients are prescribed BB, ACEI/ARB and MRAs despite lack of evidence of their efficacy in HFpEF patients (29). In EPICAL2, prescription rates for ACEI/ARB, BB, and MRAs at discharge were 68.6%, 58.7%, and 10.0% respectively and are consistent with those reported from studies with similar setting and design (11,30). For example, the American Heart Association Get With the Guidelines-HF Study including > 40,000 HFpEF between 2005 and 2012 reported rates of prescription at hospital discharge of 72%, 57% and 8.7% for ACEI/ARB, BB, and MRA, respectively (11). Our analyses identified five combinations of these medications that remained stable over a two-year period. Using three time points during the first year of follow-up, we confirmed the hypothesis underpinning studies that used only two time points to assess medication prescription longitudinally (12,15,31); i.e. monotony. For example, the ETICS study (31) found similar prescription rates at hospital discharge and at one year for the three medications: ACEI (49% at discharge and 46% at one year), BB (27% and 29%), and spironolactone (21% and 25%). We added evidence that prescription of combinations of ACEI/ARB, BB, and MRAs was likely monotone, i.e. remained stable over four time points, and remained stable beyond the first year, i.e. over a two-year period, in HFpEF patients.

Effect of ACEI/ARB, BB, and MRA stable prescriptions on mortality in HFpEF

Our results showed a significant reduction in three-year all-cause mortality for patients using a long-term combination of ACEI/ARB and BB, BB mainly, ACEI/ARB exclusively, or a combination of ACEI/ARB and BB and MRAs. A recent meta-analysis (32) of 17 studies (15 observational studies and two RCT) involving 27,099 HFpEF patients revealed that BB were associated with 19% reduction in all-cause mortality: in the observational studies, BB therapy was associated with lower all-cause mortality (RR 0.81 (0.72-0.90), $p < 0.001$), while in the two RCTs, the use of BB was not associated with all-cause mortality (RR 0.94 (0.67-1.32), $p = 0.72$). Regarding the use of ACEI/ARB, results from meta-analysis of Khan et al. (33) including 13 studies representing 8,676 patients in the ACEI/ARB group vs. 8,608 in the control group, showed a modest, but statistically significant reduction in all-cause mortality in HFpEF patients (RR = 0.91, 95% CI = 0.87–0.95, $P = 0.01$). These results mainly relied on observational studies, and were not consistent with the one observed when relying exclusively on RCTs. As for MRAs, our results showed their positive impact on three-year all-cause mortality when combined with ACEI/ARB and BB, but could not conclude regarding their own effect because no pattern featuring longitudinal prescription of MRAs alone was observed. However, a recent review (34) including 12 studies for a total of 4,408 participants failed to show an effect of MRAs on all-cause mortality.

From our results, long-term combination of ACEI/ARB and BB, BB exclusively, ACEI/ARB exclusively, or combination of ACEI/ARB and BB and MRAs were not associated with three-year CV mortality. Although a modest reduction in CV mortality risk is noted, the association was statistically non-significant, probably resulting from a lack of power due to the division of the sample into five groups. The literature in this area seems unclear and inconclusive. Major reviews for ACEI/ARB and MRAs showed little or no benefit of these drugs on CV mortality (34,35), but these studies have emphasized every time that the quality of evidence was moderate and uncertainty remains over these treatment effects. Similarly, Martin et al (34) in their

systematic review of 10 studies with 3,087 randomized HFpEF participants, suggested that BB may improve CV mortality, however they also reported the low quality of evidence due to imprecision and risk of bias. When sensitivity analysis was performed by including only studies at low overall risk of bias, the effects on CV mortality did not persist. Furthermore, some studies (36) have even evidenced that in HFpEF patients without previous myocardial infarction, BB use was significantly associated with a higher risk of CV events, whereas BB use in those with previous myocardial infarction was not significantly associated with those events.

The pathophysiological implications of ACEI/ARB, BB, and MRA in HFpEF are not clearly understood. The potential benefits of BB may include modulation of sympathetic nervous system, improved ventricular remodeling and decreased arrhythmia risk (37). Whereas treatment with RAS blockers and MRAs in HFpEF might improve diastolic function by counteracting left ventricular hypertrophy and fibrotic processes (38). Evidence of the effectiveness of ACEI/ARB, BB, and MRAs in HFpEF in the literature is inconclusive. In particular, there has been considerable discrepancy between the results of RCT which showed no evidence of efficacy and observational population-based studies disclosing evidence of effectiveness of these medications. Accordingly, it remains uncertain whether these medications should be used in HFpEF. The reasons may lie in the incomplete understanding of its pathophysiology, where HFpEF appears to be a heterogeneous disorder with multiple phenotypes including diverse concomitant cardiovascular diseases (e.g. atrial fibrillation, hypertension, pulmonary hypertension) and non-cardiovascular diseases (diabetes, chronic kidney disease, anemia, COPD and obesity) (39,40). To increase the likelihood of recruiting homogeneous samples of patients with heart failure, and to comply with the equipoise principle, RCT eligibility criteria have narrowed dramatically over time, altering their representativeness (41,42). Given the heterogeneity of HFpEF phenotypes and the variety of comorbidities observed in HFpEF patients, the exclusion of the vast majority of real-world HFpEF patients to

comply with clinical trials standards is likely to alter the external validity of their results and to prevent any recommendation of the assessed medications in real-life settings. In this context, assessment of the effectiveness of HF medication derived from population-based studies using less restrictive inclusion criteria and fewer exclusion criteria might help bridge the gap between outcomes resulting from experimental RCT setting and daily clinical practice setting.

Strengths and limitations

This study is the first to assess the association between the combination of BB, RAS blockers, MRAs, and three-year mortality. The innovative method of multi-trajectory approach, derived from GBTM, has allowed us to identify conjointly the patterns of prescriptions of the three medications of interest over a long follow-up, and hence their prognostic impact on three-year all-cause and CV mortality.

However, our study results should be interpreted in the context of some limitations. First, data on prescriptions indications were not assessed over the follow-up; these data could have explained the presence or the absence of recommendation other than HF for the use of the medications under scrutiny, i.e. hypertension or acute coronary syndrome. Second, we considered physician's drug prescriptions as a measure of exposure to treatment and did not follow up of patients' compliance representing the real intake of the drugs, which could induce a non-differential misclassification bias of the exposure to medication, resulting in HRs or SHRs biased towards the null. Third, as in any phase IV observational study, indication bias remains possible, or more precisely contra-indication bias, that might at least partly explain why the group with no medication had the highest mortality.

Conclusion

There is currently no consensus on the use BB, ACEI/ARB and MRAs in HFpEF patients. In our study, the long-term stable use of the combination ACEI/ARB and BB, BB exclusively, ACEI/ARB exclusively, or the combination ACEI/ARB and BB and MRAs was associated with reduced three-year all-cause mortality in an unselected population-based sample of patients with HFpEF. These findings indicate that it may be important to further investigate BB, ACEI/ARB and MRAs in patients with HFpEF in other studies stratified by HFpEF phenotype and with longer duration of exposure to medications.

Acknowledgements

The authors thank all physicians from the 21 participating centers in the EPICAL2 clinical cohort study (Hôpitaux de Brabois et Hôpital Central, CHU Nancy; CH Luneville; Espace chirurgical Ambroise Paré Nancy; CH Alpha Santé Mont-Saint-Martin; CH Pont-à-Mousson; CH Saint-Nicolas Verdun; Hôpital Bon-Secours CHR Metz; CH Freyming Merlebach; Hôpital Sainte-Blandine Metz; Hôpital Bel Air CHR Thionville; CH Marie-Madeleine Forbach; Hôpital Alpha Santé Hayange; CH Saint-Nicolas Sarrebourg; Hôpital Lemire SaintAvold; Hôpital des Armées Legouest Metz; Clinique Claude Bernard Metz; CH Saint-Charles Saint-Dié; CH Jean Monnet Epinal; CH Neufchateau; CH Vittel). We would also like to thank all participants and patients of EPICAL2.

Funding

The EPICAL2 cohort study was funded as part of the 2009 national Hospital Program of Clinical Research (PHRC 2009) of the French Ministry of Health and by the RHU Fight-HF, a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second “Investissements d’Avenir” program (reference: ANR-15-RHUS-0004).

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contribution

NA, and NT contributed to conception and design of the study, data acquisition and interpretation of results, and critically revised the manuscript; SB contributed to analysis and interpretation, and drafted manuscript. All authors gave final approval and agrees to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

References

1. Sharma Kavita, Kass David A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Research*. 2014 Jun 20;115(1):79–96.
2. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242–52.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
4. Carson PE, Anand IS, Win S, Rector T, Haass M, Lopez-Sendon J, et al. The Hospitalization Burden and Post-Hospitalization Mortality Risk in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the I-PRESERVE Trial (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction). *JACC: Heart Failure*. 2015 Jun 1;3(6):429–41.
5. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016 May 20;18(8):891–975.
6. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention

on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 9;53(23):2150–8.

7. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338–45.

8. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.

9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.

10. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92.

11. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):65–75.

12. Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al.

Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: The FUTURE survey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012 Jun 1;105(6):355–65.

13. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Saczynski JS, Hsu G, McManus DD, Magid DJ, et al. Comparison of medication practices in patients with heart failure and preserved versus those with reduced ejection fraction (from the Cardiovascular Research Network [CVRN]). *Am J Cardiol*. 2013 May 1;111(9):1324–9.

14. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan 3;47(1):76–84.

15. 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.

16. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1173–84.

17. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2012 Nov 28;308(20):2108–17.
18. Agarwal V, Briasoulis A, Messerli FH. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2013 Jul;18(4):429–37.
19. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:4–10.
20. Bitar S, Agrinier N, Alla F, Rossignol P, Mebazaa A, Thilly N. Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: Results from the EPICAL2 cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Jul 24;
21. Busson A, Thilly N, Laborde-Castérot H, Alla F, Messikh Z, Clerc-Urmes I, et al. Effectiveness of guideline-consistent heart failure drug prescriptions at hospital discharge on 1-year mortality: Results from the EPICAL2 cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 May 1;51:53–60.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

23. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociological Methods & Research*. 2001;29(3):374–93.
24. Nagin DS, Jones BL, Passos VL, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(7):2015–23.
25. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:109–38.
26. Schwartz T, Chen Q, Duan N. 339-2011: Studying Missing Data Patterns Using a SAS® Macro. 2011;4.
27. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.
28. Agarwal P, Moshier E, Ru M, Ohri N, Ennis R, Rosenzweig K, et al. Immortal Time Bias in Observational Studies of Time-to-Event Outcomes. *Cancer Control [Internet]*. 2018 Jul 18 [cited 2019 Nov 8];25(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053873/>
29. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of

the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933–89.

30. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 13;53(2):184–92.

31. Peltier M, Houpe D, Cohen-Solal A, Béguin M, Levy F, Tribouilloy C. Treatment practices in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a prospective observational study. *Int J Cardiol.* 2007 Jun 12;118(3):363–9.

32. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):193–201.

33. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):402–8.

34. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 28;6:CD012721.

35. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Mar 1;104(5):407–15.
36. Tsujimoto T, Kajio H. Beta-blocker use and cardiovascular event risk in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2020 Apr 23];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015007/>
37. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747–62.
38. Tschöpe C, Birner C, Böhm M, Bruder O, Frantz S, Luchner A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies: Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the “Heart Failure Working Group” of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol*. 2018 Jan;107(1):1–19.
39. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2797–815.
40. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clin Ther*. 2015 Oct 1;37(10):2186–98.

41. Costantino G, Rusconi AM, Duca PG, Guzzetti S, Bossi I, Del Medico M, et al. Eligibility criteria in heart failure randomized controlled trials: a gap between evidence and clinical practice. *Intern Emerg Med*. 2009 Apr;4(2):117–22.

42. Patel HC, Hayward C, Dungu JN, Papadopoulou S, Saidmeerasah A, Ray R, et al. Assessing the Eligibility Criteria in Phase III Randomized Controlled Trials of Drug Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Critical Play-Off Between a “Pure” Patient Phenotype and the Generalizability of Trial Findings. *J Card Fail*. 2017 Jul;23(7):517–24.

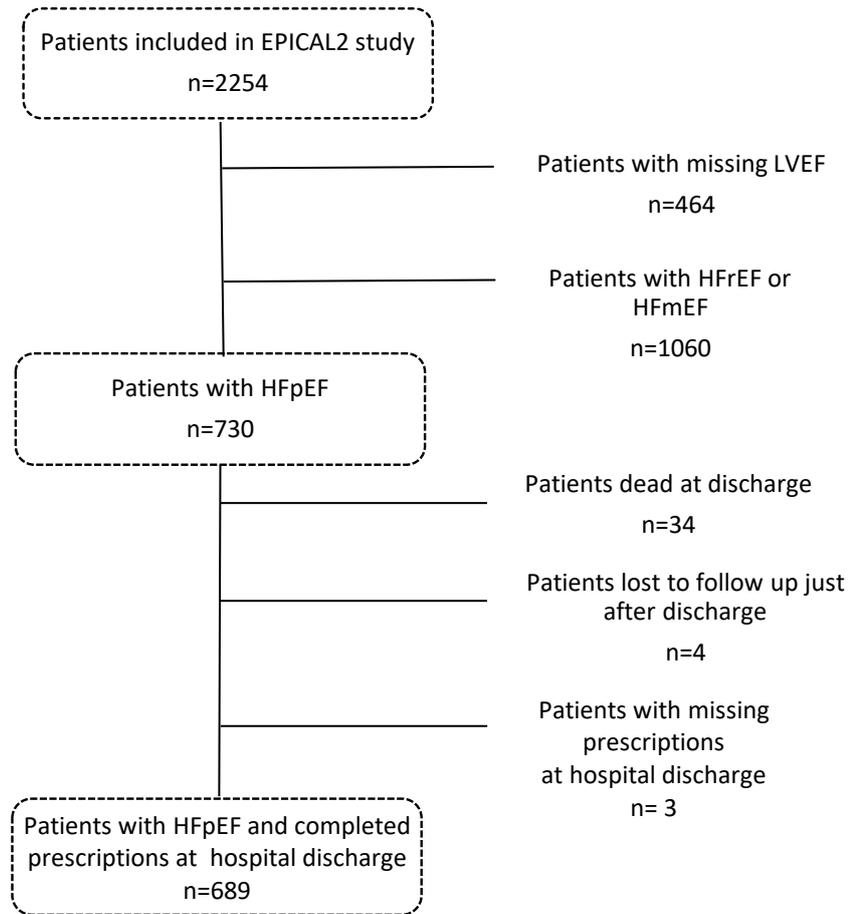


Figure 1: Flow chart of EPICAL2 heart failure patients with preserved ejection fraction considered in the present investigation.

Notes:

LVEF = left ventricular ejection fraction;

HFrEF= heart failure with reduced ejection fraction defined as $LVEF \leq 40\%$;

HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction defined as $LVEF \geq 50$;

HFmEF= heart failure mid-range ejection fraction defined as $40 < LVEF < 50$.

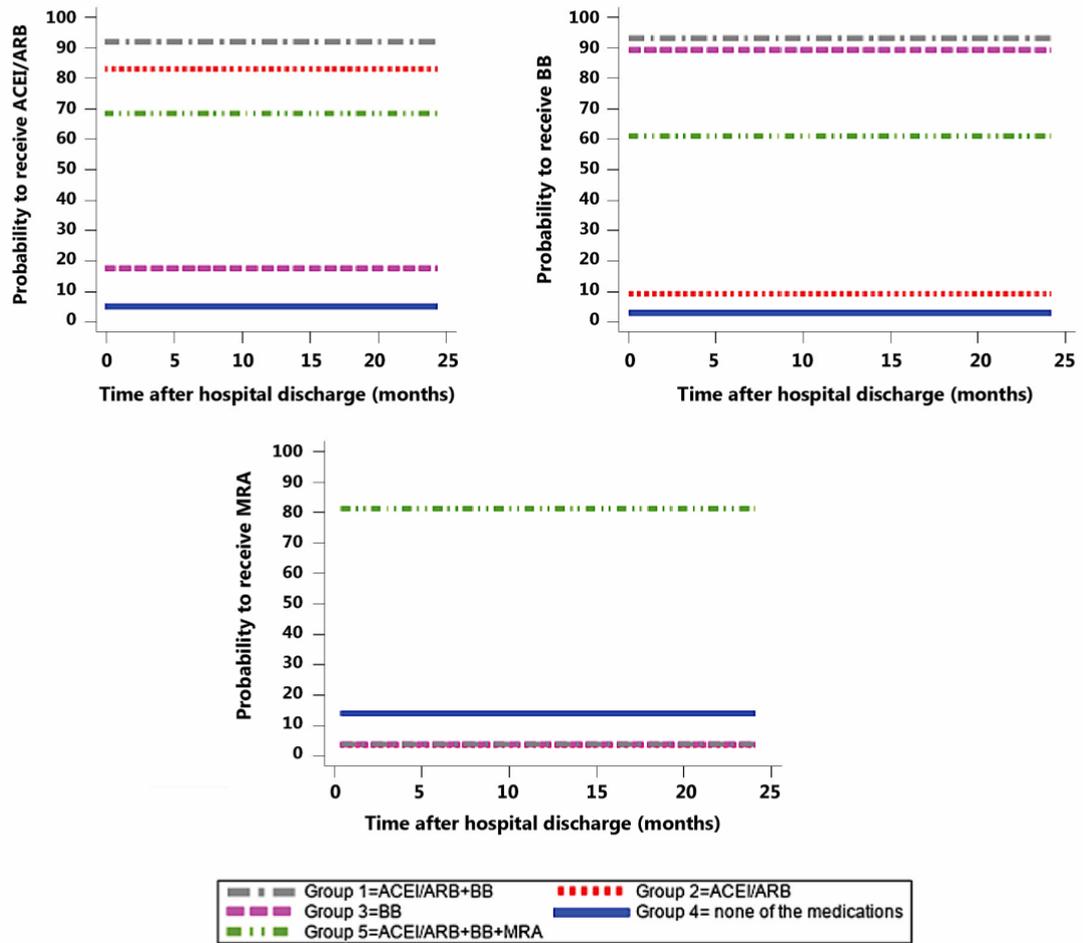


Figure 2: Drug prescriptions trajectory groups among patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Notes:

Group 1= group involving 232 (33.6%) of patients

Group 2= group involving 199 (28.8%) of patients

Group 3= group involving 133 (19.3%) of patients

Group 4= group involving 78 (11.3%) of patients

Group 5= group involving 47 (6.8%) of patients

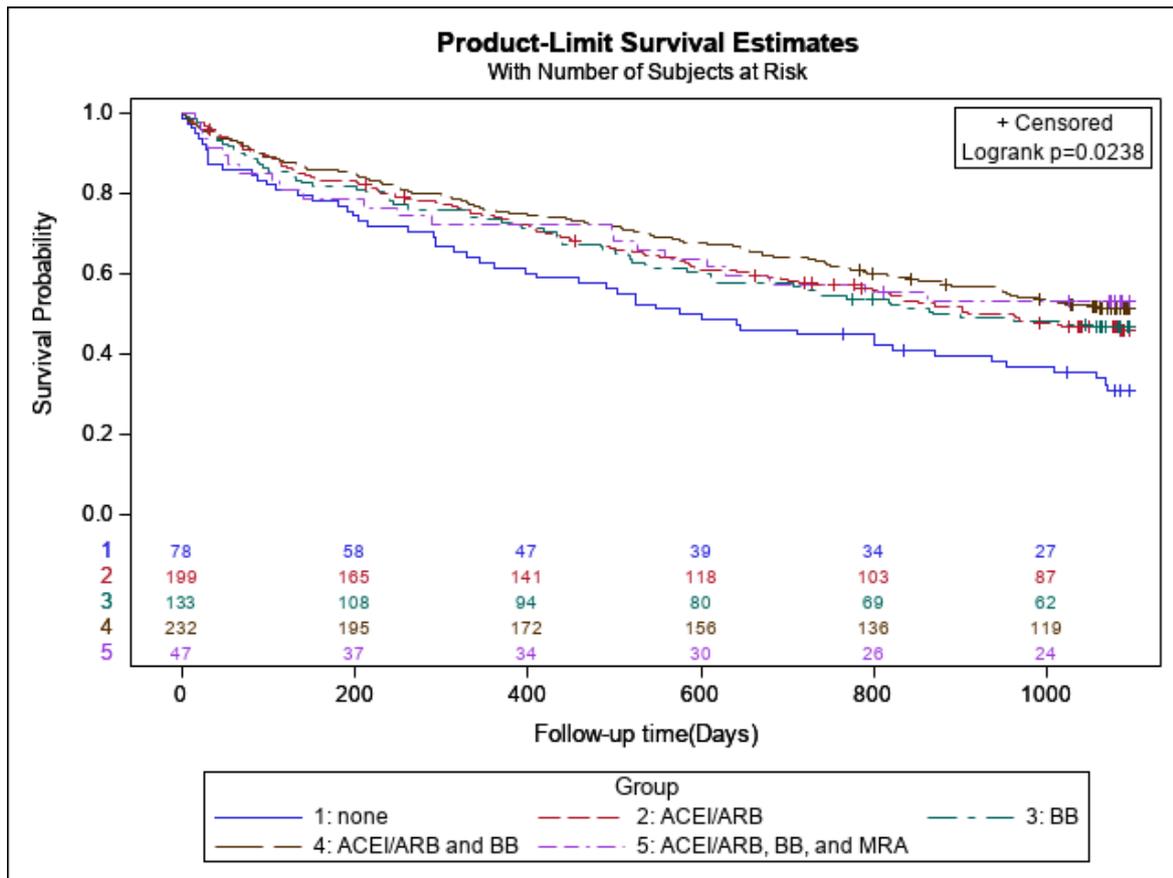


Figure 3: Long-term probability of survival according to drug prescriptions group-based trajectories among patients with heart failure and preserved ejection fraction.

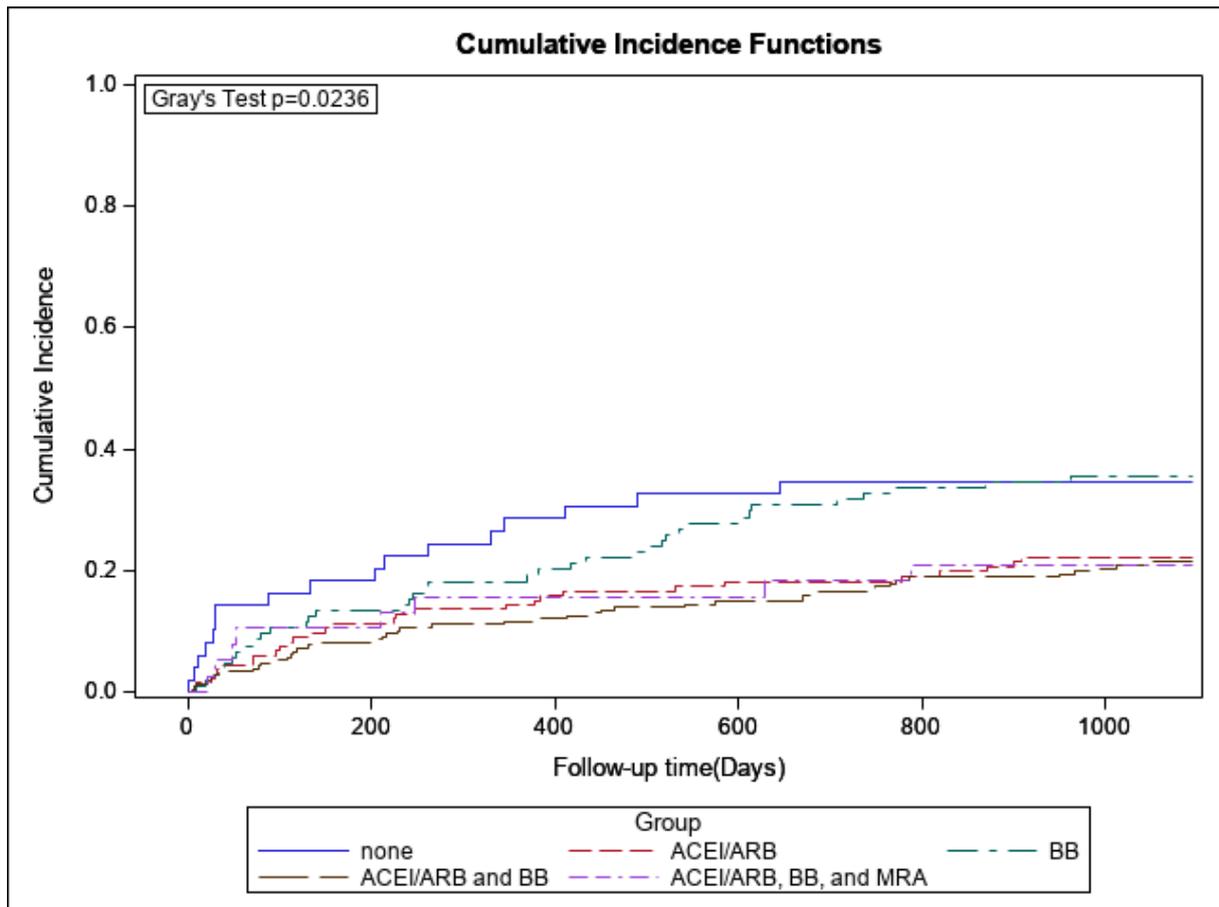


Figure 4: Cumulative incidence of cardiovascular mortality according to drug prescriptions group-based trajectories among patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Table1: Socio-demographic, medical history and clinical characteristics of trajectory groups in patients with HFpEF from the EPICAL2 study

	Overall N=689 (100%)		Group 1 ACEI/ARB and BB N=232 (33.6%)		Group 2 ACEI/ARB N=199 (28.8%)		Group 3 BB N=133 (19.3%)		Group 4 None N=78 (11.3%)		Group 5 ACEI/ARB, BB and MRA N=47 (6.8%)		P*
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Socio-demographic characteristics													
Sex													0.005
Male	261	37.9	74	31.9	94	47.2	41	30.8	32	41.0	20	42.6	
Female	428	62.1	158	68.1	105	52.8	92	69.2	46	59.0	27	57.4	
Age (year)													0.149
≤65	71	10.3	26	11.2	15	7.5	13	9.8	12	15.4	5	10.6	
65<age≤80	241	35.0	91	39.2	70	35.2	35	26.3	26	33.3	19	40.4	
>80	377	54.7	115	49.6	114	57.3	85	63.9	40	51.3	23	48.9	
BMI													0.135
Underweight or normal	173	31.1	58	31.0	53	33.1	39	36.1	14	23.7	9	21.4	
Overweight	162	29.1	44	23.5	49	30.6	34	31.5	23	39.0	12	28.6	
Obese	221	39.7	85	45.5	58	36.3	35	32.4	22	37.3	21	50.0	
Area of residence													0.002
Meurthe-et-Moselle	232	33.7	83	35.8	59	29.6	51	38.3	27	34.6	12	25.5	
Moselle	262	38.0	90	38.8	62	31.2	56	42.1	36	46.2	18	38.3	
Meuse or Vosges	195	28.3	59	25.4	78	39.2	26	19.5	15	19.2	17	36.2	
Living in a nursing home	87	12.9	19	8.4	26	13.3	25	19.1	15	19.5	2	4.4	<.001
Medical history													
Cardiovascular risks factors													
Dyslipidemia	266	38.6	102	44.0	73	36.7	53	39.8	21	26.9	17	36.2	0.098
Smoking	216	31.3	67	28.9	77	38.7	28	21.1	25	32.1	19	40.4	0.007

Alcohol abuse	55	8.0	13	5.6	20	10.1	9	6.8	6	7.7	7	14.9	0.179
Hypertension	584	84.8	206	88.8	177	88.9	109	82.0	53	67.9	39	83.0	<.001
Acute coronary syndrome	241	35.0	89	38.4	71	35.7	47	35.3	23	29.5	11	23.4	0.285
Transient ischemic attack or stroke	99	14.4	30	12.9	36	18.1	18	13.5	10	12.8	5	10.6	0.495
Family history of cardiovascular disease	43	6.2	17	7.3	14	7.0	5	3.8	2	2.6	5	10.6	0.245
History of HF	339	49.2	116	50.0	89	44.7	66	49.6	41	52.6	27	57.4	0.509
Peripheral arterial disease	102	14.8	36	15.5	34	17.1	17	12.8	9	11.5	6	12.8	0.706
Valvular heart disease	257	37.3	95	40.9	66	33.2	51	38.3	24	30.8	21	44.7	0.252
Arrhythmia	363	52.7	112	48.3	103	51.8	71	53.4	41	52.6	36	76.6	0.012
Pulmonary embolism	59	8.6	21	9.1	15	7.5	13	9.8	9	11.5	1	2.1	0.412
Diabetes mellitus	244	35.4	85	36.6	78	39.2	43	32.3	19	24.4	19	40.4	0.156
Chronic obstructive pulmonary disease or asthma	161	23.4	36	15.5	73	36.7	18	13.5	22	28.2	12	25.5	<.001
Chronic kidney disease	174	25.3	57	24.6	47	23.6	43	32.3	22	28.2	5	10.6	0.048
Sleep apnea syndrome	47	6.8	17	7.3	16	8.0	3	2.3	5	6.4	6	12.8	0.109
Dementia	44	6.4	9	3.9	19	9.5	6	4.5	6	7.7	4	8.5	0.129
Depressive syndrome	92	13.4	34	13.5	27	15.3	23	17	6	7.7	2	4.3	0.104
Charlson index													0.666
≤ 5	138	20.0	54	23.3	40	20.1	22	16.5	15	19.2	7	14.9	
6 - 8	268	38.9	88	37.9	76	38.2	49	36.8	32	41.0	23	48.9	
≥ 9	283	41.1	90	38.8	83	41.7	62	46.6	31	39.7	17	36.2	
Ischemic factors precipitating HF decompensation	99	14.4	37	15.9	25	12.6	23	17.3	9	11.5	5	10.6	0.564
Clinical Characteristics at admission													
NYHA													0.679
I-II	110	16.0	38	16.4	25	12.6	26	19.5	14	17.9	7	15.2	
III	277	40.3	95	40.9	81	40.7	46	34.6	34	43.6	21	45.7	
IV	301	43.8	99	42.7	93	46.7	61	45.9	30	38.5	18	39.1	
Acute pulmonary edema	271	39.4	95	40.9	80	40.2	55	41.7	30	38.5	11	23.4	0.228

Peripheral edema	464	67.4	142	61.2	139	69.8	91	68.4	58	74.4	34	73.9	0.122
Hepato-jugular reflux	70	10.2	16	6.9	16	8.1	21	15.9	8	10.3	9	20.0	0.011
High blood pressure	186	27.1	71	30.6	52	26.4	41	31.1	12	15.4	10	21.3	0.067
Left bundle branch block	92	13.4	36	15.5	26	13.1	17	12.8	9	11.5	4	8.5	0.707
Atrial fibrillation or flutter	291	42.2	89	38.4	88	44.2	58	43.6	28	35.9	28	59.6	0.062
Atrioventricular block	42	6.1	12	5.2	13	6.5	3	2.3	10	12.8	4	8.5	0.033
Signs of myocardial ischemia	90	13.1	32	13.8	27	13.6	16	12.0	5	6.4	10	21.3	0.191
Left ventricular hypertrophy	34	4.9	12	5.2	6	3.0	10	7.5	2	2.6	4	8.5	0.222

Abbreviations: BMI=body Mass Index; HF=Heart Failure; NYHA=New York Heart Association; HFpEF= heart failure with preserved ejection fraction.

* Chi-square test.

Table 2: Prognostic impact of drug prescriptions' trajectory groups on three-year survival in patients with HFpEF from the EPICAL2 cohort study

	Crude HR/SHR	[CI 95%]	p	Adjusted HR/SHR	[CI 95%]	P*
ALL-cause mortality*						
Drug prescriptions' group-based trajectory			0.002			<.001
G4: none	1	(ref)		1	(ref)	
G1: ACEI/ARB and BB	0.5	0.4-0.7		0.5 [†]	0.4-0.8	
G2: ACEI/ARB	0.7	0.5-0.9		0.6 [†]	0.4-0.8	
G3: BB	0.8	0.6-1.1		0.5 [†]	0.4-0.7	
G5: ACEI/ARB, BB, MRA	0.6	0.4-1.0		0.6 [†]	0.3-0.9	
CV mortality[‡]						
Drug prescriptions' group-based trajectory			0.08			0.7
G4: none	1	(ref)		1	(ref)	
G1: ACEI/ARB and BB	0.6	0.3-0.9		0.8 [§]	0.5-1.5	
G2: ACEI/ARB	0.7	0.4-1.1		0.7 [§]	0.4-1.2	
G3: BB	0.8	0.5-1.4		0.7 [§]	0.4-1.2	
G5: ACEI/ARB, BB, MRA	0.6	0.3-1.2		1.0 [§]	0.5-2.2	

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; SHR, subdistribution hazard ratio.

*Derived from Cox proportional hazards models

[†]Adjusted for sex, age, Body mass index, area of residence, living in a nursing home, Chronic kidney disease, high blood pressure, arrhythmia, dementia, depressive syndrome, hepato-jugular reflux, peripheral edema and atrial fibrillation or flutter.

[‡]Derived from multivariate Fine–Gray model

[§]Adjusted for sex, age, Body mass index, area of residence, living in a nursing home, Chronic kidney disease, high blood pressure, arrhythmia, dementia, depressive syndrome, hepato-jugular reflux and Family history of cardiovascular disease.

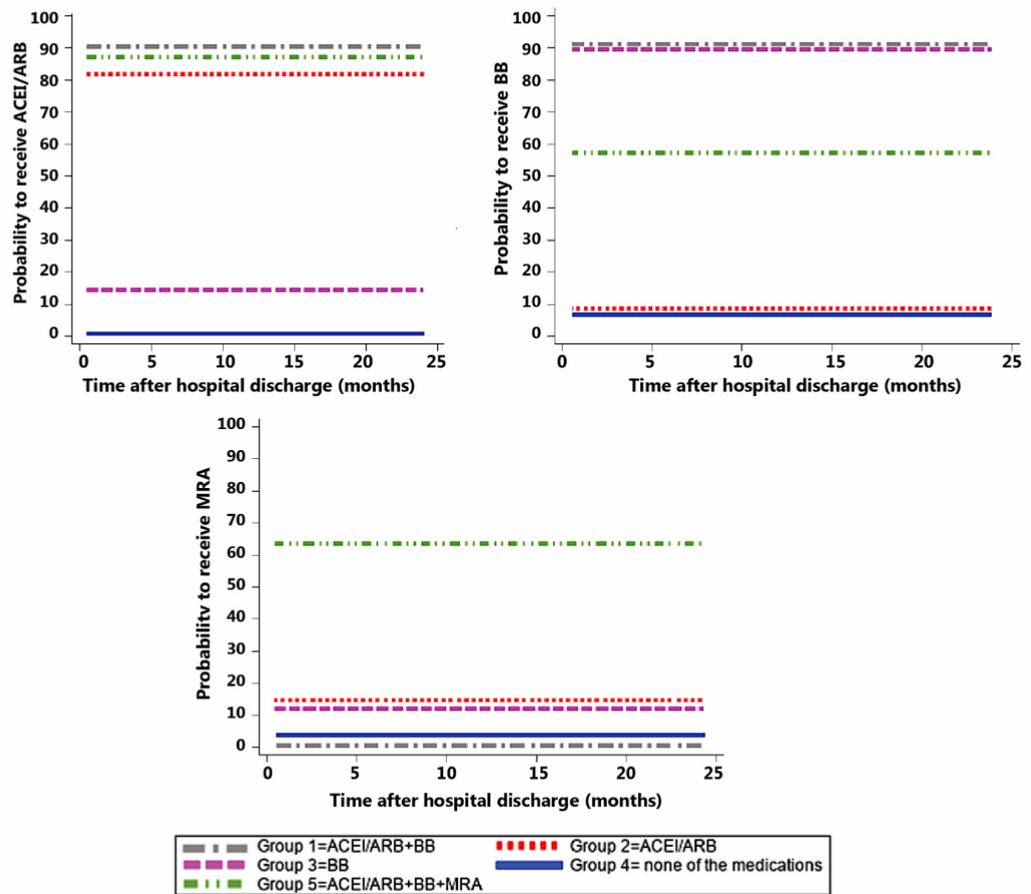


Figure S1: Drug prescriptions trajectory groups among patients with complete prescription data

Notes:

- Group 1= group involving 132 (40.6%) of patients
- Group 2= group involving 88 (26.9%) of patients
- Group 3= group involving 53 (16.3%) of patients
- Group 4= group involving 29 (8.8%) of patients
- Group 5= group involving 24 (7.4%) of patients.

Table S1: Distribution of drug prescriptions in the identified trajectories

	Overall N=689 (100%)		Group 1 ACEI/ARB and BB N=232		Group 2 ACEI/ARB N=199 (28.8%)		Group 3 BB N=133 (19.3%)		Group 4 None N=78 (11.3%)		Group 5 ACEI/ARB, BB and MRA N=47 (6.8%)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p
ACEIs or ARBs													
Discharge	473	68.6	239	94.8	157	88.7	38	28.1	2	2.6	37	78.7	<.0001
6 months	271	39.3	139	95.2	99	86.1	9	11.4	1	2.4	23	76.7	<.0001
12 months	278	40.3	153	95.0	94	82.5	10	12.0	1	2.3	20	69.0	<.0001
24 months	269	39.0	148	90.2	89	79.5	9	10.5	3	7.7	20	66.7	<.0001
36 months	213	30.9	126	87.5	64	75.3	6	10.0	1	3.3	16	61.5	<.0001
Beta-blockers													
Discharge	405	58.7	236	93.7	16	9.0	119	88.1	3	3.8	31	66.0	<.0001
6 months	235	34.1	132	90.4	5	4.3	78	98.7	1	2.4	19	63.3	<.0001
12 months	245	35.5	151	93.8	2	1.8	73	88.0	1	2.3	18	62.1	<.0001
24 months	252	36.6	150	91.5	8	7.1	76	88.4	1	2.6	17	56.7	<.0001
36 months	215	31.2	132	91.7	14	16.5	55	91.7	0	0.0	14	53.8	<.0001
MRAs													
Discharge	69	10.0	13	5.2	3	1.7	6	4.4	7	9.0	40	85.1	<.0001
6 months	44	6.4	6	4.1	4	3.5	3	3.8	5	12.2	26	86.7	<.0001
12 months	47	6.8	4	2.5	6	5.3	1	1.2	9	20.9	27	93.1	<.0001
24 months	44	6.4	3	1.8	5	4.5	5	5.8	8	20.5	23	76.7	<.0001
36 months	34	4.9	4	2.8	2	2.4	3	5.0	5	16.7	20	76.9	<.0001

Diuretics													
Discharge	580	84.2	206	81.7	148	83.6	113	83.7	68	87.2	45	95.7	0.1690
6 months	361	52.4	131	89.7	96	83.5	70	88.5	34	82.9	30	100.0	0.3345
12 months	372	53.9	137	85.1	100	87.7	70	84.3	36	83.7	29	100.0	0.2341
24 months	363	52.6	136	82.9	92	82.1	76	88.4	31	79.5	28	93.3	0.3773
36 months	294	42.6	118	81.9	70	82.4	55	91.7	26	86.7	25	96.2	0.1793

Table S2: Prognostic impact of drug prescriptions' trajectory groups on three-year survival in patients with HFpEF surviving beyond 24 months

	Crude HR/SHR	[CI 95%]	p	Adjusted HR/SHR	[CI 95%]	P*
ALL-cause mortality*						
Drug prescriptions' group-based trajectory			0.087			<.001
G4: none	1	(ref)		1	(ref)	
G1: ACEI/ARB and BB	0.6	0.5-0.8		0.5 [†]	0.5-0.9	
G2: ACEI/ARB	0.7	0.5-0.9		0.6 [†]	0.4-0.9	
G3: BB	0.8	0.5-1.1		0.5 [†]	0.5-1.1	
G5: ACEI/ARB, BB, MRA	0.6	0.3-1.0		0.6 [†]	0.3-1.2	
CV mortality[‡]						
Drug prescriptions' group-based trajectory			0.08			0.7
G4: none	1	(ref)		1	(ref)	
G1: ACEI/ARB and BB	0.6	0.3-0.8		0.8 [§]	0.5-1.2	
G2: ACEI/ARB	0.7	0.3-1.1		0.7 [§]	0.4-1.1	
G3: BB	0.8	0.6-1.3		0.8 [§]	0.5-1.2	
G5: ACEI/ARB, BB, MRA	0.6	0.5-1.2		1.1 [§]	0.6-2.2	

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; SHR, subdistribution hazard ratio.

*Derived from Cox proportional hazards models

[†]Adjusted for sex, age, Body mass index, area of residence, living in a nursing home, Chronic kidney disease, high blood pressure, arrhythmia, dementia, depressive syndrome, hepato-jugular reflux, peripheral edema and atrial fibrillation or flutter.

[‡]Derived from multivariate Fine–Gray model

[§] Adjusted for sex, age, Body mass index, area of residence, living in a nursing home, Chronic kidney disease, high blood pressure, arrhythmia, dementia, depressive syndrome, hepato-jugular reflux and Family history of cardiovascular disease.

3.2. Principaux résultats

Les patients ont été répartis dans les cinq groupes de trajectoire de la façon suivante: Le groupe 1 (N=232, 33,6 % des patients) regroupait les patients qui se sont vu prescrire l'association IEC/ARA II + BB d'une manière stable dans le temps. Le groupe 2 (N=199, 28,8 % des patients) comprenait les patients auxquels on a essentiellement prescrit des IEC/ARA II de façon stable dans le temps. Le groupe 3 (N=133, 19,3 % des patients) regroupait les patients à qui l'on a prescrit des BB au cours du temps. Les patients qui appartenaient au groupe 4 (N=78, 11,3 % des patients) n'ont reçu aucune prescription des trois médicaments examinés au fil du temps. Et le groupe 5 (N=47, 6,8% des patients) rassemblait les patients auxquels on a prescrit une association d'IEC/ARA II+ BB + ARM d'une manière stable dans le temps.

Une fréquence plus élevée de femmes étaient observée dans le groupe 3 (BB) et la plus faible dans le groupe 2 (IEC/ARA II) ($p=0,005$). Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient également associés aux trajectoires des médicaments : le tabagisme ($p=0,007$) était plus souvent observé dans le groupe 5 (IEC/ARA II, BB et ARM) que dans les autres groupes ; tandis que l'hypertension ($p < 0,001$) était moins fréquente dans le groupe 4 (aucun des médicaments). Trois comorbidités étaient déséquilibrées entre les groupes : l'arythmie ($p=0,012$) était plus souvent observée dans le groupe 5 (IEC/ARA II, BB et ARM), l'asthme ou la BPCO ($p < 0,001$) dans le groupe 2 (IEC/ARA II) et l'insuffisance rénale chronique dans le groupe 3 (BB, $p=0,048$) que dans les autres groupes. Parmi les caractéristiques cliniques, la présence d'un reflux hépato-jugulaire à l'admission à l'hôpital ($p=0,011$) était plus fréquente chez les patients du groupe 5 (IEC/ARA II, BB et ARM) que dans les autres groupes, ainsi qu'un bloc auriculo-ventriculaire à l'admission ($p=0,033$) dans le groupe 4 (aucun des médicaments).

Après ajustement sur les facteurs confusion identifiés, par rapport aux patients atteints d'ICFEP du groupe 4 (aucun des médicaments), les patients de tous les autres groupes présentaient un risque réduit de mortalité totale. Les patients du groupe 1 (IEC/ARA II et BB) ont eu une mortalité cardiovasculaire plus faible que les patients du groupe 4 (SHR brut = 0,6, IC 95% : 0,3-0,9). Cependant, aucun des groupes de multi-trajectoires identifiés n'est resté significativement associé à la mortalité cardiovasculaire après ajustement.

3.3. Conclusion

Malgré l'absence de consensus sur l'utilisation des IEC/ARA II, BB et ARM chez les patients ICFEP, les résultats de cette étude indiquent que l'utilisation stable à long terme de l'association IEC/ARAII-BB, BB exclusivement, IEC/ARAII exclusivement, ou l'association IEC/ARAII-BB-ARM était associée à une réduction de la mortalité totale à trois ans chez un échantillon non sélectionné de patients atteints d'ICFEP.

Chapitre IV : Discussion générale

1.Synthèse des résultats

1.1. Article 1 : Adhésion des prescriptions médicamenteuses aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur un suivi de 36 mois, après une hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Au total 354 patients de la cohorte EPICAL2 ont été inclus dans cette première étude visant à identifier les typologies des prescriptions médicamenteuses chez les patients atteints d'ICFER et leur évolution au cours du temps ainsi que les facteurs associés à la non-adhésion aux traitements recommandés par l'ESC.

Ce travail a permis de mettre en évidence, qu'après une hospitalisation pour IC et un suivi de 36 mois, l'adhésion aux recommandations de l'ESC était relativement élevée mais restait sous-optimale avec environ les deux tiers des patients qui recevaient des prescriptions conformes aux recommandations de manière relativement stable dans le temps. Quatre clusters de prescriptions médicamenteuses ont été identifiés dans les analyses de séquences. Les clusters les plus importants, qualifiés de conformes aux recommandations, incluaient les patients recevant des prescriptions de bithérapie IEC/ARA II+BB (N=136 ; 38,4 %) et ceux recevant la trithérapie IEC/ARA II+BB+ARM (N = 90 ; 25,4%) de manière relativement stable au cours de leur suivi. Cependant deux clusters étaient qualifiés de non conformes aux recommandations et incluaient 22,3 % des patients (N=79) recevant des prescriptions d'IEC/ARA II uniquement et 13,8 % (N=49) des BB uniquement de manière prépondérante au cours du suivi.

Une tendance générale à la stabilité des prescriptions au cours du temps a été soulignée dans les clusters conformes aux recommandations alors que des changements de prescriptions ont

été notés dans les clusters non conformes aux recommandations comme par exemple l'alternance de prescription de BB seuls et de bithérapie IEC/ARA II+BB dans le cluster BB. Cette stabilité dans les clusters conformes est très intéressante et suggère que l'hospitalisation pour IC est un moment clé, où le patient a le plus de chance de voir un spécialiste de l'IC capable de proposer les ajustements thérapeutiques nécessaires, pour instaurer un traitement conforme aux recommandations, d'autant plus que nos résultats suggèrent que les prescriptions réalisées à la sortie de l'hôpital sont renouvelées ensuite en ambulatoire sur de longues périodes.

Le travail au cœur de ce premier article a permis d'identifier, parmi les caractéristiques des patients, les facteurs qui en pratique courante obèrent l'application par les médecins des recommandations de traitement médicamenteux chez les patients en ICFER. Il peut s'agir de contre-indications ou d'une mauvaise tolérance aux médicaments recommandés. Par ailleurs, nous avons observé que les médicaments recommandés étaient moins prescrits chez les patients les plus fragiles. Par exemple, un faible IMC était associé à une non prescription des médicaments recommandés. Enfin, les recommandations ont été moins appliquées chez les patients vivant dans une maison de retraite, qui présentent en général un risque accru de réactions indésirables aux médicaments en raison de polymédication et de comorbidités. D'ailleurs, dans notre échantillon, les patients présentant plus de comorbidités recevaient moins souvent les traitements recommandés.

Plus spécifiquement, nos résultats ont mis en évidence que deux comorbidités, la BPCO / l'asthme et l'insuffisance rénale chronique, étaient associées indépendamment à la non-adhésion aux recommandations de l'ESC. Bien que ces recommandations incluent la bithérapie IEC/ARA II+BB comme traitement de première intention pour tous les patients en

ICFER, les médecins semblaient réticents à prescrire ces médicaments chez les patients présentant une BPCO ou une insuffisance rénale chronique. Divers facteurs liés aux prescripteurs comme le manque de sensibilisation aux recommandations, la peur des effets secondaires chez les patients avec comorbidités, et la concentration sur l'amélioration des symptômes plutôt que sur les causes peuvent être avancés pour expliquer cette situation.

1.2. Article 2 : L'adhésion continue des prescriptions médicamenteuses aux recommandations européennes dans l'insuffisance cardiaque est associée à une diminution de la mortalité à long terme

Au total 624 patients ICFER de la cohorte EPICAL2, ont été inclus dans cette deuxième étude dont l'objectif était de déterminer comment la continuité / discontinuité de l'adhésion des médecins aux traitements recommandés par l'ESC affectait la mortalité sur trois ans de suivi. Pour cela, les prescriptions médicamenteuses des patients recueillies sur quatre points de suivi, à la sortie d'hospitalisation pour IC, six, 12 et 24 mois après, ont été utilisées. En fonction de la régularité des prescriptions adhérentes aux recommandations pendant le suivi, les patients ont été répartis dans cinq groupes d'adhésion aux recommandations comme suit : le groupe « adhésion soutenue », le groupe « non-adhésion soutenue », le groupe « adhésion puis non-adhésion », le groupe « non-adhésion puis adhésion » et le groupe « changements multiples».

A l'issu de ce travail, nous avons mis en évidence un bénéfice de survie significatif en cas d'adhésion soutenue aux recommandations de l'ESC, c'est-à-dire lorsque les prescriptions des

IEC/ARA II, BB et ARM par le médecin étaient conformes aux recommandations à plusieurs points de mesure sur 24 mois de suivi, par rapport à des patients n'ayant reçu des prescriptions conformes aux recommandations à aucun point de leur suivi. Les résultats de nombreux des essais cliniques ont montré le rôle central de ces médicaments dans la réduction de la mortalité chez les patients ICFER. Une méta-analyse récente incluant 58 essais cliniques effectués entre 1987 et 2017 a montré que la trithérapie (et la bithérapie) ont été associées à une réduction du risque de 56% (et 42% respectivement) sur la mortalité totale. Cependant, les essais cliniques sont généralement menés dans des conditions idéales, parmi des patients hautement sélectionnés, plus jeunes présentant moins de comorbidités et pris en charge par des médecins hyperspécialisés, et de ce fait ne sont pas facilement généralisables à la population plus large des patients en IC, cliniquement plus hétérogène. Nos résultats, obtenus en condition de pratique courante et chez des patients ICFER non sélectionnés sont donc essentiels et complémentaires de ceux des essais cliniques. De plus, l'horizon temporel des essais étant en général insuffisant pour observer des impacts à long terme, ce travail a permis, par un suivi sur trois ans, de détecter l'effet bénéfique d'une prescription soutenue des médicaments recommandés.

Également, nous avons fourni des résultats compatibles avec l'efficacité clinique des médicaments recommandés dans un contexte de pratique courante de prise en charge des patients ICFER. Nos résultats suggèrent que la prescription des médicaments recommandés, même de manière discontinue au fil du temps, reste bénéfique. En effet, nous avons signalé une réduction de mortalité totale et cardiovasculaire dans les groupes « adhésion, non-adhésion », le groupe « non-adhésion, adhésion » et le groupe « changements multiples », par rapport aux patients du groupe « non-adhésion soutenue ». Effectivement, et comme nous l'avons constaté dans le premier article, les patients ICFER étaient des patients fragiles,

âgés, présentant en général de nombreuses comorbidités, telles que la BPCO/asthme, la dégradation de la fonction rénale ou l'hyperkaliémie, ce qui peut entraîner des contre-indications, des interactions médicamenteuses, une mauvaise tolérance et des effets indésirables de certains médicaments. Ces conditions peuvent toutes affecter le respect des recommandations par les médecins, en particulier au fil du temps ; et les médecins peuvent adapter leurs prescriptions en conséquence pour se concentrer sur le soulagement des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Notre étude a surmonté cette limitation en considérant séparément les patients ayant une adhérence discontinuée et a produit des éléments allant dans le sens d'une amélioration de la survie dans les groupes avec une adhérence discontinuée, suggérant que la mise en œuvre de tout ou partie du traitement médicamenteux recommandé par l'ESC à n'importe quel moment après une hospitalisation pour IC est meilleure que de ne jamais se voir prescrit aucun des médicaments recommandés.

1.3. Article 3 : Impact pronostic des trajectoires médicamenteuses sur la mortalité à trois ans dans l'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection préservée

Chez les patients en ICFEP, les IEC/ARAII, BB et ARM n'ont montré qu'un intérêt très limité dans cette indication. Néanmoins, en pratique, ces médicaments sont souvent prescrits à l'identique de l'ICFER, même si le niveau de preuve est extrêmement réduit. En utilisant un échantillon non sélectionné de 689 patients atteints d'ICFER, nous avons identifié cinq groupes de patients recevant tout ou partie des médicaments de l'IC de manière stable au cours du temps, ce qui signifie qu'une fois prescrits à la sortie, les prescriptions de

médicaments pour l'IC sont maintenues par les médecins chez les patients ICPEP admis au moins une fois à l'hôpital pour IC.

La plupart des patients appartenaient au groupe IEC/ARAII+BB (33,6%), tandis que le plus petit groupe de patients (6,8%) a reçu la trithérapie IEC/ARAII+BB+ARM. Environ 29% des patients ont été principalement traités par IEC/ARA II exclusivement et 19,3% ont reçu principalement BB au cours du suivi reflétant probablement la plus grande prévalence des comorbidités limitant l'utilisation de BB en pratique courante (comme la BPCO), ou d'IEC/ARA II (insuffisance rénale chronique). En revanche, 11,3% des patients n'ont reçu aucun des trois médicaments au fil du temps.

Par ailleurs, les analyses ont montré une réduction significative de la mortalité totale sur trois ans chez les patients utilisant à long terme la bithérapie IEC/ARAII+BB, les BB seuls, les IEC/ARAII seuls, ou la trithérapie IEC/ARAII+BB+ARM par rapport aux patients ne recevant aucun de ces médicaments. Cependant, aucun de ces groupes de traitements n'était associé à une mortalité CV plus faible à trois ans. Bien qu'une légère réduction du risque de mortalité CV soit notée, l'association était statistiquement non significative, probablement en raison d'un manque de puissance dû à la division de l'échantillon en cinq groupes.

2. Forces et limites du travail

2.1. Forces

L'intérêt majeur de ce travail réside dans l'évaluation longitudinale sur différents points de mesure dans le temps des prescriptions médicamenteuses chez les patients IC sur une période de suivi de 36 mois après la sortie de l'hôpital. En effet, peu d'études se sont intéressées sur l'évolution des pratiques médicamenteuses chez les patients IC, et lorsque cela a été fait, seul le changement entre deux points de mesure dans le temps a été considéré. De la même manière, le suivi pendant trois ans des patients de la cohorte EPICAL2 a offert une occasion unique de mieux comprendre l'impact pronostique à long terme des principaux médicaments recommandés en IC.

Bien que la méthodologie éprouvée des essais cliniques est à la base de médecine fondée sur des données probantes et plus particulièrement des recommandations de l'ESC, le caractère expérimental des essais cliniques rend leurs résultats difficilement généralisable à la population générale des patients en IC. En effet, en conditions de pratique courante, la population de patients en IC est cliniquement plus hétérogène que les patients hyper sélectionnés inclus dans les essais. Ce qui fait la faiblesse des essais constitue la force des études observationnelles menées en conditions de pratique courante. Ainsi, la cohorte observationnelle EPICAL 2 a permis de confirmer les résultats en termes d'efficacité des recommandations sur une population non sélectionnée de patients atteints d'ICFER. Dans EPICAL2, nous avons inclus consécutivement des patients dans 21 établissements hospitaliers répartis sur la région Lorraine, minimisant ainsi le risque de biais de sélection et augmentant la validité externe de notre étude. Notre échantillon de patients en IC était donc

probablement assez représentatif de la population générale des patients en IC. Ce qui est confirmé par l'âge moyen (ET) des patients inclus dans la cohorte de 73,5 (12,7) ans, qui est similaire à l'âge moyen (ET) de 72 (14) ans rapporté dans un autre échantillon de patients décrit comme représentatif de la population des patients en IC (238). Les proportions de comorbidités multiples dans notre échantillon étaient également similaires à celles rapportées dans cette autre étude. De la même manière, les taux de survie des patients inclus dans EPICAL2 à un an et à trois ans étaient de 73,4% et 51,2%, respectivement, étaient cohérents avec ceux rapportés dans d'autres cohortes populationnelles de patients en IC, soit un taux de survie à 1 an de 71 % (239) et taux de survie à deux ans de 60% (217).

2.2. Limites

Les études présentées dans le cadre de la thèse comportent évidemment certaines limites qu'il importe de souligner.

- *En lien avec les données disponibles*

La première limite est inhérente au manque de données sur les caractéristiques cliniques des patients au cours du suivi. Ainsi, les contre-indications ou intolérances aux médicaments considérés n'ont pas été évalués. Ces données auraient pu expliquer les raisons de prescriptions ou non prescriptions des médicaments recommandés lors du suivi. En conséquence, certains profils identifiés sans BB ou IEC/ARA II peuvent avoir été considérés à tort comme non conformes aux recommandations, alors que la non-prescription pouvait être justifiée par une contre-indication ou une intolérance, conduisant à une sous-estimation de l'adhésion aux recommandations. De même, nous avons considéré, faute d'avoir pu faire la distinction à l'aide des données recueillies, que la prescription d'IEC ou d'ARA II était indistinctement conforme aux recommandations. Cependant, les recommandations de l'ESC

restreignent l'utilisation des ARA II aux patients intolérants aux IEC. Néanmoins, le faible taux de prescription des ARA II (13%) par rapport à celui des IEC (70%) suggère que les médecins donnaient des prescriptions assez conformes à cette recommandation. Dans le même ordre d'idées, nous avons considéré, faute de données disponibles pour réaliser des analyses plus fines, que la trithérapie IEC/ARA II+BB+ARM était toujours conforme aux recommandations, alors que la prescription d'ARM n'est recommandée que pour les patients à FEVG \leq 35% et restant symptomatiques malgré une bithérapie IEC/ARA II+BB prescrite aux doses cibles recommandées, ce qui nous a probablement conduit à surestimer l'application des recommandations, considérant que toutes les prescriptions d'ARM ajoutées à celles combinant IEC/ARA II+BB étaient justifiées. Nous n'avons par ailleurs pas recueilli les doses de traitement, ce qui nous a également conduit à faire l'hypothèse forte selon laquelle l'ensemble des patients recevant un médicament le recevaient à la dose optimale. Néanmoins, les résultats montrent que l'effet des médicaments prescrits restaient perceptibles en dépit de cette hypothèse forte, ce qui peut suggérer soit que le fait de recevoir le médicament, quelle que soit la dose améliore la survie, soit que notre hypothèse n'était pas finalement pas si forte, c'est-à-dire que les médicaments étaient prescrits à des doses proches des doses optimales.

La deuxième limite qui doit être mentionnée est relative à la considération des prescriptions médicamenteuses comme mesure de l'exposition aux médicaments et non pas les médicaments réellement consommés, c'est-à-dire l'observance thérapeutique des patients, ce qui pourrait induire un biais de classement non différentiel de l'exposition. Bien que ce biais soit orienté vers l'hypothèse nulle, on a pu mettre en évidence dans notre deuxième article une association entre l'adhésion soutenue aux recommandations et la réduction de la mortalité chez les patients ICFER d'une part ; et d'autre part, une association entre l'utilisation

stable à long terme de la bithérapie IEC/ARAII+BB, des BB exclusivement, des IEC/ARAII exclusivement, ou la trithérapie IEC/ARAII+BB+ARM et la réduction de la mortalité chez les patients souffrant d'ICFEP dans notre troisième article.

- *En lien avec la stratégie d'analyse statistique*

Certains choix liés à la stratégie d'analyse statistique peuvent être discutables. Par exemple la sélection de patients avec données complètes à la sortie de l'hôpital et à six mois de suivi puisque l'analyse de séquences ne permet pas de gérer les observations avec données manquantes. Ceci a pu occasionner un biais de sélection. Néanmoins, la comparaison des caractéristiques à l'inclusion des patients avec et sans données manquantes n'a pas révélé de différences soutenant un biais de sélection majeur (tableau 11).

La deuxième limite méritant d'être exposée est relative au biais de temps immortel. Ce temps se réfère à une période de suivi au cours de laquelle l'évènement d'intérêt ne peut survenir (240). Pour évaluer ce risque de biais puis évaluer la robustesse des associations trouvées entre les groupes d'adhésion et la mortalité, nous avons effectué une analyse de sensibilité à un temps « Landmark » fixé à 24 mois. Les patients qui sont décédés avant ce temps Landmark ont été exclus de cette analyse et les groupes d'adhésion ont été redéfinis. Les résultats étaient similaires à ceux des analyses principales à tous égards, sauf qu'ils n'atteignaient le seuil de significativité statistique, probablement en raison d'un manque de puissance dû à la réduction de la taille de l'échantillon.

La troisième limite réside dans l'utilisation du modèle d'analyse de croissance en classes latentes dans l'article 3. Le choix du nombre idéal de groupes de trajectoires ainsi que de la forme des trajectoires ont été critiqués pour leur caractère subjectif (241). Ce choix, bien que basé sur nombreux indices statistiques (le BIC, la significativité statistique de l'équation

modélisée, la taille minimale des groupes et les probabilités postérieures d'appartenance aux groupes identifiés), implique aussi la prise en compte de l'interprétabilité et de la pertinence clinique du modèle jugement subjectif nécessaire pour prendre une décision bien fondée sur le nombre de groupes à inclure dans le modèle.

La dernière limite à évoquer est celle du biais d'indication. Les études pharmaco-épidémiologiques sont régulièrement confrontés à ce biais, lorsqu'on analyse l'effet des prescriptions médicamenteuses sur la morbi-mortalité. Ainsi, les patients bénéficiant de tous les traitements recommandés sont souvent ceux qui sont les plus symptomatiques ou les plus morbides. Ceci conduit fréquemment à des résultats qui semblent paradoxaux avec une sur-morbidité ou mortalité dans les groupes les plus traités, et ce malgré la prise en compte dans les analyses statistiques des comorbidités ou autres facteurs de confusion (biais résiduels). Dans nos travaux, nous avons mis en évidence une association entre une prescription des traitements recommandés et une mortalité significativement plus faible. Cependant, la comparaison des caractéristiques des patients d'EPICAL 2 ont montré que les patients ne recevant pas les traitements recommandés étaient les plus âgés et présentaient plus de comorbidités, excluant ainsi le risque de ce biais.

3. Perspectives

3.1. En termes de santé publique et de prise en charge thérapeutique

Nos travaux révèlent l'importance de l'optimisation thérapeutique en sortie d'hospitalisation vu que les patients commençant les thérapies recommandées sont plus susceptibles de continuer à poursuivre ces thérapies en ambulatoire. Cependant, à quel médecin incombe

cette optimisation thérapeutique reste à déterminer : bien que l'hospitalisation soit le moment idéal pour réévaluer la prise en charge médicamenteuse d'un patient, certains cliniciens se concentrent naturellement sur la stabilisation d'un patient, et ceci d'autant plus chez les personnes âgées chez qui les médecins sont plus susceptibles de se concentrer sur le soulagement des symptômes en passant essentiellement par un traitement diurétique (242). D'autre part, la durée toujours plus courte des hospitalisations pour IC pose des problèmes de prescription et d'atteinte des doses cibles d'ici la sortie d'hospitalisation. Avec des séjours de seulement 4 ou 5 jours, il est de moins en moins pratique et potentiellement dangereux d'exiger l'initiation hospitalière de plusieurs nouveaux médicaments qui peuvent avoir des effets synergiques sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la fonction rénale et la kaliémie (243).

Dans ce cadre, une des voies d'amélioration importante est celle de la coordination ville-hôpital qui permettra de préciser l'initiation et/ou le suivi des prescriptions de ces médicaments. Cette étape est particulièrement importante pour les patients qui ne peuvent pas commencer tous les médicaments recommandés pendant ou immédiatement après l'hospitalisation, pour initier un médicament de manière fiable en ambulatoire. Les réseaux de soins sont un moyen efficace pour améliorer la prise en charge multidisciplinaire du patient et coordonner les soins. En Lorraine par exemple, le réseau ICALOR (Insuffisance CARDiaque en LORraine) a proposé une prise en charge multidisciplinaire coordonnée pour les patients souffrant d'IC chronique qui s'est avérée efficace. Cette prise en charge comprenait un parcours de soins adapté aux patients, un suivi rapproché avec des visites infirmières au domicile, un partage des informations entre les différents acteurs de soins au moyen d'un dossier médical informatisé et un programme d'éducation thérapeutique (247). Ce type de

réseau pourrait répondre à la problématique de l'articulation des soins ville-hôpital et éventuellement à la problématique de l'initiation de médicament de l'IC en ambulatoire.

Les recommandations sur l'IC pourraient également être adaptées pour améliorer leur application. L'un des problèmes évoqués dans cette thèse est que les recommandations sont généralement issues d'études conduites chez des patients plus jeunes, en meilleure santé ; pour être appliquées ensuite chez des patients âgés présentant des comorbidités et polymédiqués. En 2004, Gabbay et le May (248) ont proposé des « mindlines », ces constructions mentales complexes sur lesquelles les médecins se basent pour agir: Il s'agit de «recommandations tacites collectivement renforcées, internalisées» (248) incluant ce qu'ils savent des recommandations, mais aussi l'expérience issue du travail quotidien, le raisonnement physiopathologique, les données de leurs échanges avec les confrères et les patients, ce qu'ils retiennent de leurs participations aux congrès, ce que leur ont dit les leaders d'opinion, ce que leur a communiqué l'industrie pharmaceutique, etc. Les Mindlines sont «beaucoup plus flexibles, malléables et complexes que les recommandations»(248). Dix ans après l'introduction de ce concept, une revue systématique de la littérature (249) a examiné la manière dont le concept a été développé depuis ; et a conclu que même si certains auteurs avaient reconnu et exploré le défi philosophique fondamental des « mindlines » à l'Evidence Based Medicine, le concept a largement été ignoré par les autorités à l'origine des recommandations en vigueur.

3.2. En termes de pistes de recherche

- *Utilisation des modèles structuraux marginaux*

Afin de s'affranchir de la majorité des limites liées aux données disponibles discutées précédemment, nous pourrions envisager de proposer une étude de cohorte de patients

ICFER avec un suivi longitudinal des patients à deux niveaux incluant les prescriptions médicamenteuses mais aussi les caractéristiques cliniques des patients. En plus de pouvoir consolider nos résultats sur les taux d'adhésion aux recommandations en expliquant les raisons des prescriptions ou non prescriptions des médicaments recommandés lors du suivi, les données longitudinales sur les caractéristiques des patients au cours du suivi permettront aussi d'évaluer l'impact pronostique de l'adhésion aux recommandations en tenant compte de l'évolution de l'état clinique des patients pouvant lui-même influencer les prescriptions. Les modèles structuraux marginaux proposés par Robins et ses collègues (244) permettraient de répondre à cette problématique puisqu'ils constituent une version longitudinale du score de propension (245) permettant à la propension d'un participant d'adhérer aux recommandations de varier au cours du temps en fonction de facteurs eux-mêmes enclins à varier dans le temps. L'utilisation des modèles marginaux structuraux a notamment permis de retrouver dans des études observationnelles des relations causales observées dans le cadre d'essais randomisés contrôlés.

- *Vers un changement de stratégie de sélection des patients pour les futurs essais cliniques concernant l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée*

Les résultats de notre troisième article divergent de ceux rapportés par les essais cliniques conduits pour montrer l'efficacité des IEC/ARA II, BB et ARM chez les patients en ICPEP. Ces patients sont généralement des personnes âgées présentant de multiples comorbidités (98,120). Beaucoup de ces comorbidités excluent les patients des essais cliniques et, par conséquent, les patients atteints d'ICPEP qui ont participé aux essais cliniques peuvent ne pas être véritablement représentatifs des patients traités dans la pratique clinique de routine (246). La grande hétérogénéité phénotypique et physiopathologique de l'ICPEP peut

également expliquer la déconnexion apparente entre les résultats des essais cliniques et ceux des études observationnelles (247). Les solutions à ces problèmes peuvent résider dans un changement de stratégie de sélection des patients pour les futurs essais cliniques concernant l'ICFEP. Ainsi, les approches phénotypiques, étiologiques et physiopathologiques nuancées pourraient être privilégiées à l'approche cardiologique historique universelle pour la conception des essais cliniques(195). De plus, les patients présentant une comorbidité et un âge avancé ne devraient pas être systématiquement écartés des essais cliniques s'ils présentent un IC pour pouvoir progresser dans le traitement de ce syndrome. Une meilleure compréhension de cette hétérogénéité phénotypique, y compris l'hétérogénéité étiologique et physiopathologique du syndrome est sans doute un préalable indispensable avant d'entreprendre des essais thérapeutiques qui pourraient être amenés à cibler tel ou tel type d'ICFEP. Cependant, ces changements peuvent rendre le recrutement plus difficile, prolonger la durée de l'étude et augmenter les coûts des essais, ce qui est difficilement défendable. Une solution possible à ces problèmes est l'adoption de nouveaux modèles d'essais tels que l'essai clinique randomisé basé sur un registre, qui combine les avantages d'un coût moindre, d'une plus grande échelle et d'une validité externe améliorée des registres d'observation avec la rigueur scientifique de la randomisation prospective (248). Cette méthode de recherche très prometteuse, qui a déjà été utilisée dans le contexte de l'infarctus aigu du myocarde (249), n'est faisable que dans les pays qui ont un environnement de soins de santé électronique bien développé, complet et universel, comme en Scandinavie ou en Écosse. Et la gestion des registres a également un coût. Le modèle économique permettant ces recherches reste donc à définir.

Conclusion

Ce travail de thèse a permis de décrire les pratiques thérapeutiques adoptées par les cliniciens dans un contexte de prise en charge de l'IC correspondant aux conditions de pratique courante. Les résultats issus de ce travail ont mis en évidence une application sous-optimale des recommandations de l'ESC dans la prise en charge de l'ICFER. Des facteurs liés à l'état clinique du patient comme la présence de comorbidités semblent constituer une barrière à l'application de ces recommandations et un travail interdisciplinaire (cardiologue, pneumologue, néphrologue, généraliste, infirmier, pharmacien) pourrait être envisagé pour optimiser la prise en charge thérapeutique. Nous avons pu apporter des résultats permettant d'argumenter à la faveur de l'efficacité clinique des thérapies recommandées par l'ESC lorsqu'elles sont maintenues ou initiées à un moment du suivi chez des patients en ICFER non sélectionnés dans un contexte de pratique courante.

Concernant l'ICFEP, pour laquelle il n'y a actuellement aucun consensus sur l'utilisation des IEC/ARA II, des BB ou des ARM, nos travaux menés sur un échantillon non sélectionné de patients, apportent des éléments en faveur d'une efficacité potentielle d'une utilisation stable à long terme de ces médicaments en pratique courante de soins. Les perspectives qu'ouvrent ces résultats peuvent avoir des implications dans la pratique clinique et en recherche. Les interventions pourraient être conçues pour des sous-groupes stratifiés par phénotype et avec une plus longue durée d'exposition aux médicaments.

Références

1. Bulletin d'information Santé-UE – Maladies chroniques | Numéro 127, 27 Mars 2014 [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: https://ec.europa.eu/health/newsletter/127/newsletter_fr.htm
2. 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*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
3. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Sep;68(9):785–93.
4. Atwater BD, Dai D, Allen-Lapointe NM, Al-Khatib SM, Zimmer LO, Sanders GD, et al. Is heart failure guideline adherence being underestimated? The impact of therapeutic contraindications. *Am Heart J*. 2012 Nov;164(5):750-755.e1.
5. de Groote P, Isnard R, Assyag P, Clerson P, Ducardonnet A, Galinier M, et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. *Eur J Heart Fail*. 2007 Dec;9(12):1205–11.
6. Costantino G, Rusconi AM, Duca PG, Guzzetti S, Bossi I, Del Medico M, et al. Eligibility criteria in heart failure randomized controlled trials: a gap between evidence and clinical practice. *Intern Emerg Med*. 2009 Apr;4(2):117–22.
7. Frankenstein L, Remppis A, Fluegel A, Doesch A, Katus HA, Senges J, et al. The association between long-term longitudinal trends in guideline adherence and mortality in relation to age and sex. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jun;12(6):574–80.
8. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017 Apr 1;n/a-n/a.
9. 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.
10. Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: The FUTURE survey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012 Jun 1;105(6):355–65.
11. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2012 Nov 28;308(20):2108–17.
12. Agarwal V, Briasoulis A, Messerli FH. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail*

Rev. 2013 Jul;18(4):429–37.

13. Braunwald E. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2013 Feb 1;1(1):1–20.
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1971 Dec 23;285(26):1441–6.
15. Dolgin M, Committee NYHAC. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels [Internet]. 9th ed. / editor, Martin Dolgin. Boston : Little, Brown; 1994 [cited 2020 Feb 7]. Available from: <https://trove.nla.gov.au/version/13288061>
16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137–46.
18. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385–92.
19. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3958–68.
20. Felker GM, Adams KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghide M. The problem of decompensated heart failure: Nomenclature, classification, and risk stratification. *American Heart Journal*. 2003 Feb 1;145(2, Supplement):S18–25.
21. Monnet X. Insuffisance cardiaque aiguë diastolique. *Réanimation*. 2008 Mar;17(2):146–52.
22. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):670–9.
23. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015 Aug 4;132(5):402–14.
24. Patel RB, Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J. Nomenclature in Heart Failure: A Call for Objective, Reproducible, and Biologically-Driven Terminology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Oct;20(10):1379–81.
25. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539–50.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.

-
27. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2018 Oct 1;46(10):587–93.
 28. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441–6.
 29. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1424–31.
 30. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2138–45.
 31. 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. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397–402.
 32. 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*. 2004 Jul 21;292(3):344–50.
 33. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1628–37.
 34. 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 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):996–1004.
 35. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 18;151(1):40–5.
 36. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*. 2015 Aug;104(8):688–96.
 37. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine*. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar;33(3):734–42.
 38. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):1016–22.
 39. Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Manolio TA, Fried LP, et al. Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Feb;53(2):211–8.
 40. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail*. 2001 Mar;3(2):225–31.
 41. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County,

-
- Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2282–9.
42. Ho Jennifer E., Enserro Danielle, Brouwers Frank P., Kizer Jorge R., Shah Sanjiv J., Psaty Bruce M., et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016 Jun 1;9(6):e003116.
43. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
44. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–602.
45. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D’Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068–72.
46. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997 Feb;18(2):208–25.
47. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38–360.
48. Hu SS, Kong LZ, Gao RL, Zhu ML, Wang W, Wang YJ, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010. *Biomed Environ Sci*. 2012 Jun;25(3):251–6.
49. HUFFMAN MD, PRABHAKARAN D. Heart failure: Epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23(5):283–8.
50. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803–69.
51. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l’insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. *La Revue de Médecine Interne*. 2005 Nov 1;26(11):845–50.
52. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2016 Jun;13(6):368–78.
53. Banerjee A, Mendis S. Heart failure: the need for global health perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013 May;9(2):97–8.
54. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail*. 2015 Sep;17(9):884–92.
55. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, Cheriya P, Wert Y. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013 - 2014 epidemiological follow-up study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017 Jan;7(1):15–20.
56. 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*.

2008 Feb 25;168(4):418–24.

57. 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*. 2004 Sep 1;25(18):1614–9.
58. Ammar Khawaja Afzal, Jacobsen Steven J., Mahoney Douglas W., Kors Jan A., Redfield Margaret M., Burnett John C., et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1563–70.
59. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*. 2015 Aug;104(8):688–96.
60. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):531–9.
61. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, et al. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb 19;13(2):238.
62. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1417–9.
63. Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. *Eur Heart J*. 2001 Apr;22(8):676–83.
64. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):65–75.
65. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. RELATION OF DISEASE ETIOLOGY AND RISK FACTORS TO HEART FAILURE WITH PRESERVED OR REDUCED EJECTION FRACTION. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3070–7.
66. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260–9.
67. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006 Nov 8;296(18):2209–16.
68. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1214–20.
69. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan 3;47(1):76–84.

-
70. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. Aetiology. *BMJ*. 2000 Jan 8;320(7227):104–7.
 71. Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 15;157(12):1101–7.
 72. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide 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*. 2007 Aug 21;50(8):768–77.
 73. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017 Mar 28;135(13):1214–23.
 74. Shafazand M, Rosengren A, Lappas G, Swedberg K, Schaufelberger M. Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993-2004: a study of 175,216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):135–41.
 75. 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 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015 Jun;175(6):996–1004.
 76. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012 Apr 17;125(15):1848–57.
 77. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137–46.
 78. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018 Feb;391(10120):572–80.
 79. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22;275(20):1557–62.
 80. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):447–55.
 81. Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation*. 2005 Dec 6;112(23):3584–91.
 82. Carapetis JR. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):439–41.
 83. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
 84. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368–78.
 85. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart

Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968–77.

86. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1614–9.
87. Avery CL, Loehr LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, et al. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 23;60(17):1640–6.
88. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, McNeill AM, Chang PP, Deswal A, et al. The potentially modifiable burden of incident heart failure due to obesity: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2010 Oct 1;172(7):781–9.
89. Eriksson B, Wändell P, Dahlström U, Näsman P, Lund LH, Edner M. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scand J Prim Health Care*. 2018 Jun;36(2):207–15.
90. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am*. 2004 Sep;88(5):1145–72.
91. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 28;154(4):417–23.
92. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015 Jun 21;36(24):1536–46.
93. Potter EL, Hopper I, Sen J, Salim A, Marwick TH. Impact of socioeconomic status on incident heart failure and left ventricular dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 01;5(2):169–79.
94. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2544–65.
95. Pereira N, Cooper LT. Chapter 31 - Heart Failure as a Consequence of Viral and Nonviral Myocarditis. In: Mann DL, editor. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011 [cited 2020 Aug 24]. p. 465–76. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416058953100312>
96. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1593–600.
97. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 15;86(10):1090–6.
98. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017 Oct;14(10):591–602.
99. La loi relative à la politique de santé publique : objectifs de santé, plans et

programmes d'action. *Sante Publique*. 2004;Vol. 16(4):587–95.

100. Gabet A, Juillièrè Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000–2012. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jun 1;17(6):583–90.

101. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, de Torres JPA, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:237–54.

102. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):368–78.

103. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1695–702.

104. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 5;52(6):428–34.

105. Zannad F, Agrinier N, Alla F. Heart failure burden and therapy. *Europace*. 2009 Nov;11 Suppl 5:v1-9.

106. Centre (UK) NCG. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions [Internet]. Chronic Heart Failure: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care: Partial Update [Internet]. Royal College of Physicians (UK); 2010 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65333/>

107. esp2017.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>

108. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1418–28.

109. 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*. 2010 Jun 2;303(21):2141–7.

110. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306–25.

111. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open* [Internet]. [cited 2020 Jul 1];1(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169931/>

112. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(15):1318–27.

113. Moliner P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M, Santiago-Vacas E, Zamora E, et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1259–66.

114. Rahimi K, Duncan M, Pitcher A, Emdin CA, Goldacre MJ. Mortality from heart failure, acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease in England and Oxford: a trend study of multiple-cause-coded death certification. *J Epidemiol Community Health*.

2015 Oct;69(10):1000–5.

115. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail*. 2013 Sep;15(9):995–1002.

116. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):721–30.

117. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. 2007 Oct;3(4):381–7.

118. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137–46.

119. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

120. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):2281–93.

121. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):959–66.

122. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJV, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan 1;27(1):65–75.

123. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI17–23.

124. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *J Tehran Heart Cent*. 2017 Jan;12(1):1–5.

125. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):55–61.

126. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Sep 1;38(3):789–95.

127. Zafrir B, Goren Y, Salman N, Amir O. Comparison of body mass index and body surface area as outcome predictors in patients with systolic heart failure. *Cardiol J*. 2015;22(4):375–81.

128. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424–33.

129. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberg GW, et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 1;82(7):881–7.

-
130. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/9-10/2014_9-10_3.html
131. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002 Mar 1;87(3):235–41.
132. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(3):361–71.
133. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 15;171(3):368–76.
134. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):606–19.
135. National Clinical Guideline Centre (UK). *Chronic Heart Failure: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care: Partial Update* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 [cited 2020 Feb 4]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65340/>
136. Rydén-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med*. 1999 Sep;246(3):275–84.
137. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016 Jun 1;109(6):399–411.
138. Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Briançon S, Zannad F. [Management, cost and mortality of a cohort of patients with advanced heart failure (the EPICAL study)]. *Thérapie*. 2001 Feb;56(1):5–10.
139. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747–62.
140. Francis GS. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1985 Jan 11;55(2):A15–21.
141. Mann Douglas L. Mechanisms and Models in Heart Failure. *Circulation*. 1999 Aug 31;100(9):999–1008.
142. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *International Journal of Cardiology*. 2014 Oct 20;176(3):630–9.
143. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. *Eur Heart J Suppl*. 2016 Dec 1;18(suppl_G):G3–10.
144. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986 Jun 12;314(24):1547–52.
145. Lechat P. Essais cliniques des traitements β -bloquants dans l'insuffisance cardiaque : histoire synthèse et perspectives. *Thérapies*. 2004 Sep 1;59(5):517–26.

-
146. F W, Mr B, K S, F C, Mb F, Ma S, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993 Dec 1;342(8885):1441–6.
147. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 04;316(23):1429–35.
148. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667–75.
149. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
150. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875–85.
151. Park GH, Lee CM, Song JW, Jung MC, Kim JK, Song YR, et al. Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience. *Korean J Intern Med*. 2018;33(3):561–7.
152. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1997 May;18(5):736–53.
153. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001 Sep;22(17):1527–60.
154. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(11):1115–40.
155. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933–89.
156. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787–847.
157. Shah A, Gandhi D, Srivastava S, Shah KJ, Mansukhani R. Heart Failure: A Class Review of Pharmacotherapy. *P T*. 2017 Jul;42(7):464–72.
158. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992 03;327(10):685–91.
159. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe

congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 04;316(23):1429–35.

160. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 01;325(5):293–302.

161. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):303–10.

162. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 01;325(5):293–302.

163. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999 Jan;20(2):136–9.

164. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821–8.

165. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312–8.

166. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1992 Sep 3;327(10):669–77.

167. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Lancet*. 1993 Oct 2;342(8875):821–8.

168. The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: Rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *The American Journal of Cardiology*. 1994 Apr 7;73(10):C44–50.

169. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *The Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):747–52.

170. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582–7.

171. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772–6.

172. 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*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.

-
173. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *The Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.
174. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
175. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349–55.
176. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1651–8.
177. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215–25.
178. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2426–35.
179. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):622–39.
180. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
181. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb 1;26(3):215–25.
182. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res*. 2004 Mar 1;61(4):663–70.
183. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol*. 1981 Dec;91(3):457–65.
184. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.
185. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11–21.
186. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004 Aug 5;351(6):543–51.
187. Bauersachs J. The ARTS of third-generation mineralocorticoid receptor antagonists:

-
- achieving cardiovascular benefit with minimized renal side effects? *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(31):2426–8.
188. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest Heart Fail*. 2002 Dec;8(6):307–12.
189. DiFrancesco D. If inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J Suppl*. 2003 Sep 1;5(suppl_G):G19–25.
190. 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*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
191. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525–33.
192. Adams KF, Butler J, Patterson JH, Gattis Stough W, Bauman JL, van Veldhuisen DJ, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1072–81.
193. Oj Z, Da L, M S, M G, P K, Gy L, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data [Internet]. Vol. 351, *BMJ (Clinical research ed.)*. *BMJ*; 2015 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26321114/>
194. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2019 May;21(5):676–84.
195. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014 Oct 21;35(40):2797–815.
196. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019 01;40(26):2155–63.
197. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1994 May;23(6):1410–20.
198. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338–45.
199. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
200. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.
201. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational

-
- cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):775–82.
202. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):193–201.
203. O’Neal WT, Sandesara PB, Samman-Tahhan A, Kelli HM, Hammadah M, Soliman EZ. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(11):1212–9.
204. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 9;53(23):2150–8.
205. Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* 2012 Feb;14(2):219–25.
206. Hernandez AF, Hammill BG, O’Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 13;53(2):184–92.
207. Massie BM, Nelson JJ, Lukas MA, Greenberg B, Fowler MB, Gilbert EM, et al. Comparison of outcomes and usefulness of carvedilol across a spectrum of left ventricular ejection fractions in patients with heart failure in clinical practice. *Am J Cardiol.* 2007 May 1;99(9):1263–8.
208. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:4–10.
209. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Feb 27;309(8):781–91.
210. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1383–92.
211. de Denus S, O’Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med.* 2017 27;376(17):1690–2.
212. Jefferies JL, Ibrahim NE. Are Guidelines Merely Suggestions? *J Am Coll Cardiol.* 2018 24;72(4):367–9.
213. Aggio D, Papachristou E, Papacosta O, Lennon LT, Ash S, Whincup PH, et al. Trajectories of self-reported physical activity and predictors during the transition to old age: a 20-year cohort study of British men. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018 Feb 7;15(1):14.
214. Patel HC, Hayward C, Dungu JN, Papadopoulou S, Saidmeerasah A, Ray R, et al. Assessing the Eligibility Criteria in Phase III Randomized Controlled Trials of Drug Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Critical Play-Off Between a “Pure”

Patient Phenotype and the Generalizability of Trial Findings. *J Card Fail.* 2017 Jul;23(7):517–24.

215. Thilly N, Briançon S, Juillière Y, Dufay E, Zannad F. Improving ACE inhibitor use in patients hospitalized with systolic heart failure: a cluster randomized controlled trial of clinical practice guideline development and use. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2003;9(3):373–82.

216. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. /data/revues/02488663/00260011/05002006/[Internet]. [cited 2020 Feb 4]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/37221>

217. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Mar;107(3):158–68.

218. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):1021–8.

219. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, Ebner C h., Wieser M, Winter A, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2014 Jul 15;175(1):83–9.

220. Zhang Y, Zhang J, Butler J, Yang X, Xie P, Guo D, et al. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry. *J Card Fail.* 2017 Dec;23(12):868–75.

221. Cleland J, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *The Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1631–9.

222. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J.* 2005 Aug;26(16):1653–9.

223. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Saczynski JS, Hsu G, McManus DD, Magid DJ, et al. Comparison of medication practices in patients with heart failure and preserved versus those with reduced ejection fraction (from the Cardiovascular Research Network [CVRN]). *Am J Cardiol.* 2013 May 1;111(9):1324–9.

224. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006 Nov 1;27(22):2725–36.

225. Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: The FUTURE survey. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2012 Jun 1;105(6):355–65.

226. Y Z, J Z, J B, X Y, P X, D G, et al. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart

Failure (China-HF) Registry [Internet]. Vol. 23, Journal of cardiac failure. J Card Fail; 2017 [cited 2020 May 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029965/>

227. Busson A, Thilly N, Laborde-Castérot H, Alla F, Messikh Z, Clerc-Urmes I, et al. Effectiveness of guideline-consistent heart failure drug prescriptions at hospital discharge on 1-year mortality: Results from the EPICAL2 cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 May 1;51:53–60.
228. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, Veldhuisen V, J D, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J*. 2005 Aug 1;26(16):1653–9.
229. Störk S, Hense HW, Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, Ertl G, et al. Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2008 Dec;10(12):1236–45.
230. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1173–84.
231. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, Schulte PJ, Masoudi FA, Rumsfeld JS, et al. Medication Initiation Burden Required to Comply With Heart Failure Guideline Recommendations and Hospital Quality Measures. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1347–53.
232. Bitar S, Agrinier N, Alla F, Rossignol P, Mebazaa A, Thilly N. Adherence to ESC guideline-recommended medications over a 36-month follow-up period after hospitalization for heart failure: Results from the EPICAL2 cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Jul 24;
233. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):345–54.
234. Bitar S, Thilly N, Agrinier N. Sustained adherence to ESC guideline-recommended medications is associated with lower long-term mortality in heart failure and reduced ejection fraction: Insights from the EPICAL2 cohort. *J Clin Pharm Ther*. 2020 May 27;
235. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
236. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92.
237. Cohen Solal A, Leurs I, Assyag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, et al. Optimization of heart FailUre medical Treatment after hospital discharge according to left ventricUlaR Ejection fraction: The FUTURe survey. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012 Jun 1;105(6):355–65.
238. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464–72.

-
239. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Feb 13;1223.
240. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.
241. Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:109–38.
242. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009 Feb 1;30(4):478–86.
243. Grandin E, Wilson, Jessup Mariell. Rethinking the Focus of Heart Failure Quality Measures. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1307–10.
244. Robins JM. Association, Causation, And Marginal Structural Models. *Synthese*. 1999 Nov 1;121(1):151–79.
245. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983 Apr 1;70(1):41–55.
246. Patel HC, Hayward C, Dungu JN, Papadopoulou S, Saidmeerasah A, Ray R, et al. Assessing the Eligibility Criteria in Phase III Randomized Controlled Trials of Drug Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Critical Play-Off Between a “Pure” Patient Phenotype and the Generalizability of Trial Findings. *J Card Fail*. 2017 Jul;23(7):517–24.
247. Shah AM, Pfeffer MA. The many faces of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):555–6.
248. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials—a new clinical trial paradigm. *Nature Reviews Cardiology*. 2015 May;12(5):312–6.
249. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Oct 24;369(17):1587–97.

Résumé

L'insuffisance cardiaque (IC) est un problème de santé publique majeur et croissant. Afin de limiter la morbidité et la mortalité associées à un diagnostic d'IC, la Société européenne de cardiologie (ESC) recommande pour la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance aux IEC), les bêtabloquants (BB), et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM). Concernant l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP), les résultats d'essais randomisés ne sont pas encore probants sur l'efficacité de ces médicaments et les recommandations restent très limitées et prudentes.

Les objectifs de cette thèse étaient d'explorer la prise en charge médicamenteuse de l'IC sur trois ans de suivi dans la pratique clinique à partir des données issues de la vie réelle et d'évaluer l'impact pronostique de cette prise en charge. Ce travail a été construit à partir des données de la cohorte EPICAL2 qui a permis le suivi des patients et la considération des prescriptions médicamenteuses à plusieurs temps de mesure au cours du suivi.

Dans une première étude, nous avons montré que l'adhésion aux recommandations de l'ESC était relativement élevée mais restait sous-optimale avec environ deux tiers des patients recevant des prescriptions conformes aux recommandations. Des facteurs liés à l'état clinique du patient comme la présence de comorbidités restent toujours une barrière à l'application de ces recommandations. L'impact pronostique de l'application de ces recommandations a été exploré dans une seconde étude. Nous avons mis en évidence un bénéfice de survie significatif lorsque les prescriptions des médicaments étaient conformes aux recommandations à plusieurs moments du suivi et également, lorsque l'adhésion à ces recommandations était discontinuée dans le temps par rapport à la non-prescription des médicaments recommandés. La dernière étude de ce travail portant sur la prise en charge des patients atteints d'ICFEP a permis d'identifier cinq schémas thérapeutiques distincts selon lesquels les BB, IEC/ARA II et ARM sont prescrits par les médecins de façon stable sur 24 mois de suivi. Par ailleurs, les analyses ont montré une réduction significative de la mortalité totale sur trois ans chez les patients utilisant à long terme la bithérapie IEC/ARA II et BB, les BB seuls, les IEC/ARA II seuls, ou la trithérapie IEC/ARA II, BB et ARM.

En conclusion, notre travail de thèse a permis de décrire les pratiques thérapeutiques adoptés par les cliniciens dans un contexte de prise en charge de l'IC correspondant aux conditions de pratique courante. Nous avons pu présenter des preuves supplémentaires pour soutenir l'efficacité clinique au fil du temps des thérapies recommandées par l'ESC chez des patients ICFER dans un contexte réel et suggérer le bénéfice d'introduire les thérapies recommandées chaque fois que l'état clinique du patient le permet. Nos travaux apportent aussi des éléments en faveur d'une efficacité potentielle d'une utilisation stable à long terme des IEC/ARA II, BB ou ARM en pratique courante de soins dans l'ICFEP.

Mots-clés : Insuffisance cardiaque, prise en charge médicamenteuse, pratique clinique, suivi de long terme, EPICAL2

Abstract

Heart Failure (HF) is a major and growing public health problem. In order to limit the morbidity and mortality associated with a diagnosis of HF, the European Society of Cardiology (ESC) recommends for the management of HF with reduced ejection fraction (HFREF), angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) (or angiotensin receptor blocker (ARB) in cases of ACEI intolerance), betablockers (BB), and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA). Concerning HF with preserved ejection fraction (HFPEF), the results of randomized trials are not yet conclusive on the efficacy of these drugs, and the recommendations remain very limited and cautious.

The objectives of this thesis were to explore HF drug management over three years of follow-up in clinical practice using real-life data, and to evaluate the prognostic impact of this management. This work was built on data from the EPICAL2 cohort, which allowed for the follow-up of patients and consideration of drug prescriptions at several measurement times during follow-up.

In a first study, we showed that adherence to ESC recommendations was relatively high but remained suboptimal with around two-thirds of patients receiving recommended medications. Factors related to the patient's clinical condition such as the presence of comorbidities always remain a barrier to the application of these recommendations. The prognostic impact of applying these recommendations was explored in a second study. We demonstrated a significant survival benefit when the recommended medications were prescribed continuously during the follow-up and also when these medications were prescribed discontinuously over time compared to the non-prescription of the recommended drugs. The last study in this work was devoted to the management of patients with HFPEF. We identified five distinct treatment regimens in which BB, IACEI/ARB and MRA are prescribed by physicians in clinical practice in a stable manner over 24 months of follow-up. In addition, analyses showed a significant reduction in total mortality over three years in patients using long-term bitherapy ACEI/ARB and BB, BB alone, ACEI/ARAB alone, or the tritherapy with ACEI/ARB, BB and MRA.

In conclusion, our thesis work made it possible to describe the therapeutic practices adopted by clinicians in an HF management context corresponding to clinical practice conditions. We were able to present additional evidence to support the clinical efficacy over time of therapies recommended by ESC in HFREF patients in a real-life context and suggest that the benefit of introducing the recommended therapies whenever the patient's clinical condition allows it. Our work also provides evidence for the potential efficacy of long-term stable use of ACEI/ARB, BB or MRA in routine care practice in HFPEF.

Keywords: heart failure, drug management, clinical practice, long-term follow-up, EPICAL2